

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES

**AZA-CLAISEN UMLAGERUNGEN  
AUSGEHEND VON N,O- UND N,S-KETEN-ACETALEN**

**REARRANGEMENTS AZA-CLAISEN  
DES N,O- ET N,S-CETENE ACETALS**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences  
de l'Université de Neuchâtel pour l'obtention  
du grade de docteur ès Sciences  
par

**Klaus Neuschütz**  
Allemagne

Chimiste diplômé de l'Université de Bâle, Suisse

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES

Novembre 1999

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

**Aza-Claisen Umlagerungen ausgehend von  
N,O-und N,S-Keten-Acetalen**

de M. Klaus Neuschütz

---

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de  
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

M. R. Neier (directeur de thèse), R. Tabacchi et  
A. Pfaltz (Uni. Bâle)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 23 novembre 1999

Le doyen:



J.-P. Derendinger

**Zum Gelingen dieser Arbeit haben folgende Personen beigetragen, wofür ich sehr dankbar bin.**

*Prof. Dr. Reinhard Neier* hat mich in seiner Arbeitsgruppe aufgenommen und damit diese Arbeit ermöglicht. Während der Zeit in seinem Labor habe ich eine ausserordentliche Freiheit genossen, was meine persönliche und berufliche Entwicklung sehr gefördert hat. Die Diskussionen mit ihm waren immer sehr fruchtbar und anregend, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Den Co-Referenten *Prof. Dr. Andreas Pfaltz* und *Prof. Dr. Raphael Tabacchi* danke ich für das Studium dieser Dissertation, den interessanten Anregungen und der angenehmen Atmosphäre während der Prüfung.

Meinen Helfern bei dieser Arbeit im Labor bin ich zu grossem Dank verpflichtet. Dies waren (in chronologischer Reihenfolge): *Stefan Bieri*, Student im Fortgeschrittenpraktikum, hat an der Synthese und den Umlagerungsstudien der *N,O*-Ketenacetale mitgearbeitet. *Jean-Mary Simone* hat im Rahmen seiner Diplomarbeit die Synthese und Umlagerungsstudien von benzylsubstituierten Ketenacetalen vorangetrieben. Sein Humor waren für das Labor eine sehr angenehme Bereicherung. *Carlos Tardon* arbeitete in seinem zweiten Lehrjahr als Chemielaborant an verschiedensten Aufgaben. Sein Einsatz und seine Zuverlässigkeit waren vorbildlich. *Jimena Fernandez* aus Spanien arbeitete im Rahmen ihres ERASMUS-Praktikums während drei Monaten mit benzylsubstituierten *N,S*-Ketenacetalen. *Felipe Luis Pérez-Gordillo* aus Granada in Spanien absolvierte ebenfalls ein ERASMUS-Praktikum. Er arbeitete mit grossem Eifer an der Synthese der Butadienyl-imide und isolierte das Zwischenprodukt der intramolekularen Acylierung.

Meinen Kollegen und auch ehemaligen Gruppenmitgliedern danke ich für die Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren und die zahlreichen anregenden Diskussionen. Das waren (alphabetisch): *Yann Berger*, *Dr. Pavel Bobal*, *Dr. Janette Bobalova*, *Dr. Christiane Bobillier*, *Dr. Elena Cires*, *Dr. Thomas Engeloch*, *Jean-Philippe Faurite*, *Dr. Alain Greppi*, *Dr. Matthias Henz*, *Dr. Caroline Jarret*, *Dr. Jean-Philippe Roblin*, *Michael Schmid*, *Jean-Mary Simone*, *Dr. Olivier Siri*, *Carole Soldermann*, *Nicolas Soldermann*, *Frédéric Stauffer*, *Dr. Thomas Thyrran*, *Dr. Jörg Velker*, *Eleonora Zizzari*.

Für die Aufnahme der 400 MHz NMR-Spektren danke ich ganz herzlich *Dr. Saturin Claude* und *Heinz Bursian*. Für die Aufnahme der MS-Spektren danke ich *Christine Poliart*, *Armelle Michel* sowie *Guy-Marie Dubin*. Herrn *Fredy Nydegger* von der Universität Freiburg / Schweiz danke ich für die Aufnahme der HRMS-Spektren.

in Dankbarkeit *Sorja* und meinen *Eltern* gewidmet

## Résumé

Dans notre groupe de recherche un des sujets d'intérêt est le développement d'une nouvelle réaction tandem avec la séquence cycloaddition Diels-Alder suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3]. Le but de ce travail était d'étudier la deuxième étape de cette réaction, spécialement l'utilisation des *N,O*- et *N,S*-cétène acétals dans le réarrangement aza-Claisen (Fig. 1):

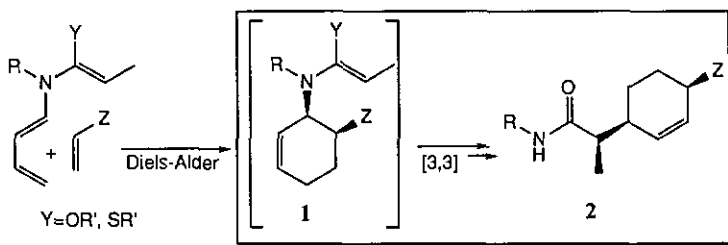


Fig. 1: Réaction tandem avec la séquence cycloaddition / réarrangement aza-Claisen

Différents modèles de l'intermédiaire 1 de la réaction tandem ont été synthétisés. Le groupe de protection (R) benzoyl pour l'azote a conduit à de *N,O*-silylcétène acétals stables. Compte tenu de leur stabilité vis à vis de l'hydrolyse, il a été possible, pour la 1ère fois de préparer ces composés analytiquement purs. De plus, des *N,S*-cétène acétals ont été également préparés et analysés.

Les réactivités des cétènes acétals ont été testées dans les réarrangements aza-Claisen.

Le composé contenant un substituant cyclohexényle était le modèle qui imitait le mieux l'intermédiaire de la réaction tandem planifiée. Il s'est avéré que ces modèles conduisent des réarrangements avec des faibles rendements dans des conditions thermiques. De meilleurs résultats ont été obtenus sur les composés portant un substituant allyle, tel le cétène acétal 3 (Fig. 2):

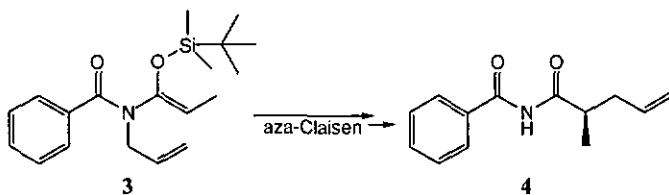


Fig. 2: Réarrangement aza-Claisen du 3

Suite à ce travail, nous avons introduit différentes modifications sur le système pour favoriser la réaction désirée. Dans ce contexte, quelques réactions secondaires, très intéressantes, inattendues et non connues dans la littérature ont été observées en utilisant différents systèmes de catalyseurs. Une acylation intramoléculaire de silyl cétène acétals en utilisant des acides de Lewis s'est avérée particulièrement étonnante. En variant le système catalytique, il a été possible d'isoler l'intermédiaire d'acylation.

A côté des variations des conditions réactionelles, nous avons testé également les modifications du système de réarrangement afin d'optimiser la réaction. Dans ce but, le groupe de protection OTBDMS du cétène acétal a été substitué par le groupe -SMe. Ceci a conduit à une amélioration significative de la stabilité de la molécule vis à vis des conditions thermiques, impliquant ainsi de meilleurs rendements sur le réarrangement. Malheureusement celui-ci s'est révélé non sélectif du point de vue de la diastéréosélectivité, rendant cette variante inutilisable pour la réaction tandem.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous avons utilisé la réaction secondaire d'acylation intramoléculaire observée pour une application dans la synthèse. Dans ce but, le butadiényl-imide **5** a été synthétisé et testé pour sa réactivité vis à vis de la cycloaddition de DA intramoléculaire (Fig. 3):

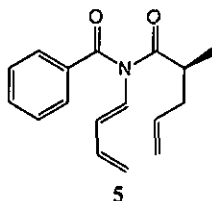
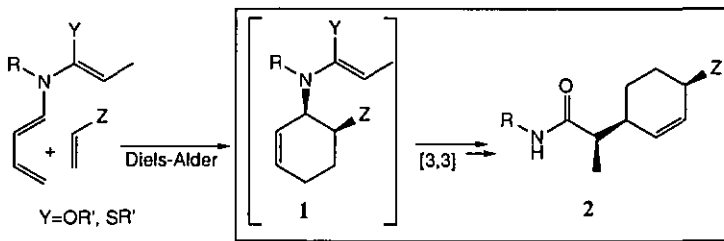


Fig. 3: Butadiényl-imide **5**

## Abstract

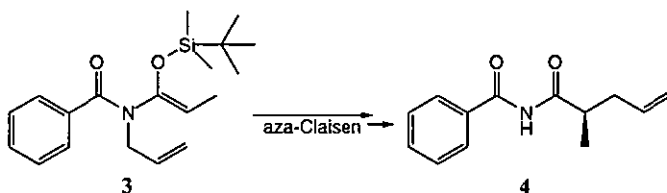
In our group we work on the development of new tandem-reactions with the sequence Diels-Alder cycloaddition / [3,3]-sigmatropic rearrangement. In this work we studied the second part of this tandem-reaction. In this context we prepared *N,O*- and *N,S*-ketene acetals and tested their reactivities in the aza-Claisen rearrangement (Scheme 1):



Scheme 1: Tandem-reaction with the sequence Diels-Alder cycloaddition / aza-Claisen rearrangement.

Several models for the intermediate **1** of the tandem-reaction were prepared. Using a benzoyl-protecting group (R) for the nitrogen led to stable *N,O*-silylketene-acetals. Due to their stability towards hydrolysis it was possible for the first time to prepare them in an analytical pure manner and therefore to analyse them. In addition analytical pure *N,S*-ketene acetals were prepared and analysed.

These ketene acetals were tested for their reactivity in aza-Claisen rearrangements. It was shown that the cyclohexenyl-substituted model of the intermediate (which is closest to the tandem-intermediate planned) rearranges only with poor yields under thermal conditions. Better results were achieved with compounds wearing allyl-substituents, for example ketene-acetal **3** (Scheme YYY):



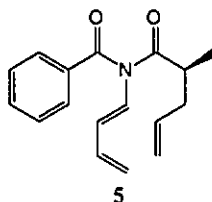
Scheme 2: Aza-Claisen rearrangement with *N*-allyl-*N,O*-silylketene acetal **3**.

In the progress of this work we introduced several modifications in the system to push the reaction towards the desired direction. In this context some very interesting, unexpected and side-reactions not known in literature were observed using different systems of catalysts. Specially the intramolecular acylation of the silylketene-acetals using Lewis-acids was astonishing. A  $\beta$ -lactam was isolated using a different catalyst, representing the intramolecular acylation-intermediate.

Modifications in the rearrangement system to optimise the rearrangement reaction were also tested. Therefore the OTBDMS-protecting group of the ketene-acetal was substituted of a SME-

protecting group. This led to a significant increase in stability of the molecule under thermal conditions, resulting in higher rearrangement yields. However, rearrangement temperatures were too high leading to racemisation after the rearrangement. Therefore this variant is not interesting for tandem-reactions.

In the last part of this thesis we looked at the scope and limitations of the observed side reaction, the intramolecular acylation and its applications. In this context the butadienyl-imide **5** was prepared and tested for reactivity in intramolecular Diels-Alder cycloaddition (Scheme 3):



**Scheme 3:** Butadienyl-imide **5**.



## Zusammenfassung

Unsere Arbeitsgruppe arbeitet an der Entwicklung von neuen Tandem-Reaktionen mit der Sequenz Diels-Alder Zyклоaddition / [3,3]-sigmatrope Umlagerung. In dieser Arbeit wurde der zweite Schritt einer neuen Tandem-Reaktion untersucht, eine aza-Claisen Umlagerung. Zu diesem Zweck wurden *N,O*- und *N,S*-Ketenacetale hergestellt und deren Reaktivitäten in der aza-Claisen Umlagerung untersucht (Abb. 1):

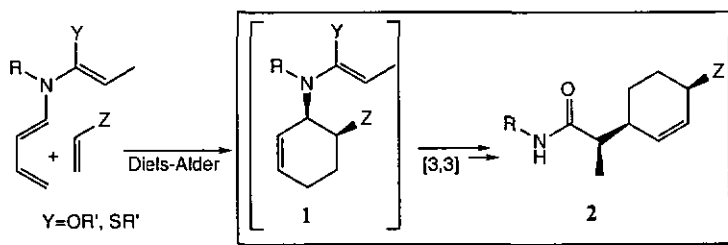


Abb. 1: Tandem-Reaktion der Sequenz Diels-Alder Zyклоaddition/ aza-Claisen Umlagerung

Zu diesem Zweck wurden verschiedene Modelle **1** für die Zwischenstufe der Tandem-Reaktion hergestellt. Hierbei gelang es erstmals, durch Einführung einer Benzoylschutzgruppe (R) am Stickstoff, hydrolysestabile *N,O*-Silylketen-acetale herzustellen, welche dadurch analysenrein erhalten werden konnten. Desweiteren wurden *N,S*-Ketenacetale hergestellt und analysiert.

Diese Keten-acetale wurden bezüglich ihrer Reaktivität in aza-Claisen Umlagerungen untersucht. Hierbei zeigte es sich, dass speziell mit dem cyclohexenylsubstituierten Intermediat-Modell **1** (welches dem Zwischenprodukt der geplanten Tandem-Reaktion am nächsten kommt), thermische aza-Claisen Umlagerungen nur mit geringen Ausbeuten möglich sind. Bessere Ergebnisse erbrachten Modelle, welche Allylsubstituenten am Stickstoff trugen, z.B. Ketenacetal **3** (Abb. 2):

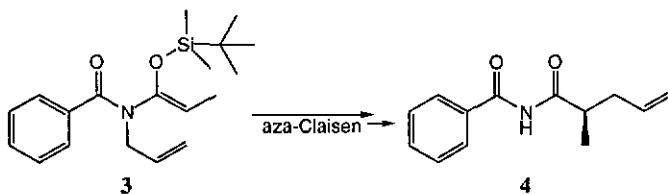


Abb. 2: Aza-Claisen Umlagerung mit *N*-Allyl-*N,O*-silylketenacetal **3**

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden verschiedene Möglichkeiten ausgelotet, das System in die von uns gewünschte Richtung zu dirigieren. Hierbei wurden bei den Versuchen mit verschiedenen Katalysatorsystemen sehr interessante und unerwartete Nebenreaktionen beobachtet, welche in dieser Form nicht literaturbekannt waren. Besonders hervorgehoben sei hier die intramolekulare Acylierung der Silylketenacetale unter Lewis-Säure Bedingungen. Je nach Variation des Katalysatorsystems war es sogar möglich, die Acylierungszwischenstufe zu isolieren.

Im Bestreben, die Umlagerungsreaktion zu optimieren, wurden neben Veränderungen der Reaktionsbedingungen auch strukturelle Veränderungen getestet. Für diesen Zweck wurde beispielsweise die OTBDMS-Schutzgruppe des Ketenacetals durch eine SMe-Schutzgruppe ersetzt. Hierbei wurde eine deutliche Steigerung der Molekülstabilität unter thermischen Bedingungen erreicht, was sich auf höhere Umlagerungsausbeuten auswirkte. Leider verlief diese unter stereochemischem Gesichtspunkt zu unselektiv, womit diese Variante für eine Tandem-Reaktion nicht in Betracht kam.

Im zweiten Teil dieser Dissertation sollten die "scope and limitations" der beobachteten Nebenreaktion intramolekulare Acylierung für eine Anwendung in der Synthese untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde das Butadienyl-imid **5** synthetisiert und bezüglich der Möglichkeit in der Umsetzung in einer intramolekularen Diels-Alder Zykladdition untersucht (Abb. 3):

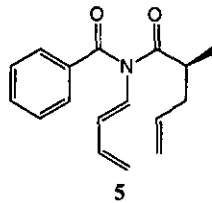


Abb. 3: Butadienyl-imid **5**

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht oder präsentiert:

### Artikel

**"N,O- and N,S-Ketene Acetals as Substrates for Aza-Claisen Rearrangement"**

K. Neuschütz, J. Fernandez, J.-M. Simone, R. Neier, Article 102, "Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry '98", H. S. Rzepa and O. Kappe, (Eds), Imperial College Press, 1998, ISBN 981-02-3594-1

See also <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/>

**"Azn-Claisen Rearrangements and Diels-Alder Reactions of N,O-Ketene Acetals - Reactivity Studies. On the Way to a Novel Tandem-Process?"**

K. Neuschütz, J.-M. Simone, T. Thyran, R. Neier, *Helvetica Chim. Acta* 2000, in preparation.

### Review

**"Tandem Reactions Combining Diels-Alder Reactions with Sigmatropic Rearrangement Processes and their Use in Synthesis"**

K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* 1998, 227-255.

### Vortrag

Novartis, Section Corp Protection  
(November 1998, Basel)

### Poster

**"Synthesis and Reactions of an N-Allyl-N-Benzoylketene-N,O-Silyl Acetal"**

K. Neuschütz and R. Neier

Tenth European Symposium on Organic Chemistry ESOC10, Basel, June 1997.

**"Diels-Alder / Rearrangement versus Diels-Alder / Acylation: A new Pathway Controlled Tandem Reaction"**

T. Thyran, J. Velker, K. Neuschütz, V. Linder, P.-Y. Eschler, A. Franz, R. Neier, *Chimia* 1997, 51, 448.

36<sup>th</sup>, IUPAC Congress, Geneva, August 1997.

**"N-Benzoylketene-N-Cyclohexenyl-N,O-Silyl Acetals: Aza-Claisen Rearrangement and more"**

K. Neuschütz, T. Thyran, R. Neier, *Chimia* 1997, 51, 628.

Fall Meeting of the New Swiss Chemical Society, Lausanne, October 1997.

**"Diels-Alder Cycloaddition of N-Alkyl-N-Butadienyl Amides, N-Acyl-N-Butadienyl Amides and their N,O-Silyl-Ketene Acetals Derivatives as Reagents for Tandem Reactions"**

J.-M. Simone, J. Fernandez, K. Neuschütz, T. Thyran, R. Neier, *Chimia* 1998, 52, 480.

Fall meeting of the New Swiss Chemical Society, Zürich, October 1998.

## Abkürzungen

Abkürzung	Beschreibung
Abb.	Abbildung
ATPH	Aluminium-tris-(2,6-diphenylphenoxid)
Boc	Butyl-oxycarbonyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzyl-
°C	Grad Celsius
$\delta$	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSD	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetracetat
eq.	Äquivalent
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethyl-phosphorsäuretriamid
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
IR	Infrarot-Spektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Nu	Nucleophil
p	para
Ph	Phenyl-
ppm	parts per million
R	Rest

---

$R_f$	Retentionsfaktor
T	Temperatur
t	Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAT	Tetrabutylammonium-(triphenylsilyl)-difluorosilikat
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorsilan
TBDMSTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl

---

Anmerkung: In der vorliegenden Arbeit wurden keine asymmetrischen Synthesen durchgeführt. Von Substanzen, welche als Racemate hergestellt wurden, ist jeweils nur ein Enantiomer dargestellt.

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Allgemeiner Teil</b> .....	14
1.1. <b>Einleitung</b> .....	14
1.1.1. <b>Aufgabenstellung</b> .....	16
1.2. <b>Aza-Claisen Umlagerungen mit <i>N,O</i>-Benzoyl-ketenacetalen</b> .....	20
1.2.1. <b>Einleitung</b> .....	20
1.2.2. <b>Literaturübersicht thermische aza-Claisen Umlagerungen</b> .....	21
1.2.3. <b>Synthese der Ausgangsprodukte für die aza-Claisen Umlagerung der <i>N,O</i>-Silylketenacetale</b> .....	26
1.2.4. <b>Darstellung der Benzamide</b> .....	27
1.2.5. <b>Darstellung der Imide</b> .....	28
1.2.6. <b>Darstellung der <i>N,O</i>-Silyl-ketenacetale</b> .....	32
1.2.7. <b>Thermische aza-Claisen Umlagerungen der <i>N,O</i>-Ketenacetale</b> .....	40
1.2.8. <b>Aza-Claisen Umlagerungen mit Lewis-Säure-Katalyse?</b> .....	45
1.2.9. <b>Verhinderung der Acylierung durch Chelatierung?</b> .....	55
1.2.10. <b>Pd(II)-Katalyse</b> .....	58
1.3. <b>Aza-Claisen Umlagerungen mit <i>N,S</i>-Benzoyl-ketenacetalen</b> .....	64
1.3.2. <b>Darstellung der Propanamide</b> .....	66
1.3.3. <b>Darstellung der Thiopropionamide</b> .....	67
1.3.4. <b>Synthese der Thioimide</b> .....	68
1.3.5. <b>Darstellung der <i>N,S</i>-Ketenacetale</b> .....	70
1.3.6. <b>Aza-Claisen Umlagerungen mit <i>N,S</i>-Ketenacetalen</b> .....	72
1.4. <b>Aza-Claisen Umlagerungen mit <i>N,O</i>- und <i>N,S</i>-Benzyl-ketenacetalen</b> .....	76
1.5. <b>Zusammenfassung der Ergebnisse der aza-Claisen Umlagerungen in Bezug auf die Weiterentwicklung der Tandem-Reaktionen und ..... Ausblick</b> .....	83
1.6. <b>Versuche zur intramolekularen Diels-Alder Reaktion mit <i>N</i>-Butadienyl-<i>N</i>-benzoyl-amiden</b> .....	85
1.6.2. <b>Acylierungsversuche mit dem <i>N,O</i>-Silylketenacetal</b> .....	89
1.6.3. <b>Alkenylierung des Enolats</b> .....	96
1.6.4. <b>Darstellung des <i>N</i>-Butadienylimids via Einführung der alkenylierten Propionylgruppe</b> .....	99
1.6.5. <b>Versuch zur intramolekularen Diels-Alder Reaktion</b> .....	101
1.7. <b>Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die geplante intramolekulare Diels-Alder Reaktion</b> .....	102

---

<b>2. Experimenteller Teil</b> .....	104
2.1. <b>Hilfsmittel und Arbeitstechniken</b> .....	104
2.2. <b>Aza-Claisen Umlagerungen der <i>N,O</i>-Benzoyl-ketenacetale</b> .....	108
2.2.1. Darstellung der Amide.....	108
2.2.2. Darstellung der Imide.....	112
2.2.3. <i>N,O</i> -Silyl-ketenacetale.....	122
2.2.4. Thermische aza-Claisen Umlagerungen.....	131
2.2.5. Intramolekulare Acylierungsreaktionen.....	137
2.2.6. Pd(II)-Katalyse.....	143
2.3. <b>Aza-Claisen Umlagerungen der <i>N,S</i>-Benzoyl-ketenacetale</b> .....	147
2.3.1. Darstellung der Propanamide.....	147
2.3.2. Darstellung der Thiopropanamide.....	149
2.3.3. Darstellung der Thioimide.....	152
2.3.4. Darstellung der <i>N,S</i> -Ketenacetale.....	155
2.3.5. Thermische aza-Claisen Umlagerungen der <i>N,S</i> -Benzoylketen-acetale.....	159
2.4. <b>Aza-Claisen Umlagerungen der <i>N,O</i>- und <i>N,S</i>-Benzyl-ketenacetale</b> ..	165
2.4.1. Darstellung der <i>N</i> -Alkyl- <i>N</i> -benzyl-propanamide.....	165
2.4.2. Darstellung der <i>N,O</i> -Benzylketenacetale.....	169
2.4.3. Darstellung des <i>N,S</i> -Benzylketenacetals.....	170
2.4.4. Thermische Aza-Claisen Umlagerung.....	173
2.5. <b>Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen</b> .....	177
2.5.1. $\alpha$ -Acylierung von <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -propionyl-benzamid.....	177
2.5.2. $\alpha$ -Alkenylierung von <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -propionyl-benzamid.....	179
2.5.3. Darstellung von <i>N</i> -Buta-1,3-dienyl- <i>N</i> -(2-methyl-hex-4-enyl)- benzamid.....	181
2.6. <b>Literatur</b> .....	189

# 1. Allgemeiner Teil

## 1.1. Einleitung

Die Synthese von komplexen Molekülen ist ein wichtiges und interessantes Feld in der organischen Synthese. Die Technik der Synthese hat sich mittlerweile derart weiterentwickelt, so dass grosse, komplexe Naturprodukte und Moleküle synthetisiert werden können. Auch können viele komplexe Moleküle auf einfacher Weise hergestellt werden [1]. Allerdings sind solche praktische Synthesen - das heisst einfache Startmoleküle (*idealerweise käuflich erhältlich*) und wenige Syntheseschritte - nicht die Regel; meistens sind die Synthesen auf chemischem Wege äusserst kompliziert und benötigen eine Vielzahl von Syntheseschritten. Hingegen lassen sich Naturstoffe durch Fermentierung oder durch genetisch modifizierte Mikroorganismen herstellen, was aber nicht immer möglich ist. Beispiele für komplizierte Synthesen auf chemischem Wege sind die ersten Totalsynthesen von Taxol, publiziert von *Nicolaou* [2] und *Holtton* [3,4] im Jahre 1994. Taxol war damals das vielversprechendste Mittel gegen Brustkrebs und andere Krebsarten [5]. Ausgehend von käuflich erhältlichen Ausgangsprodukten lagen die Gesamtausbeuten der Synthesen bei 0.01 % bzw. 0.1 %. Somit ist es oft nicht möglich, angemessene Mengen an gewünschten Stoffen zu liefern, beispielsweise für pharmakologische Studien, oder es ist unmöglich, auch nur einen Lösungsweg für einen einfacheren Syntheseweg vorzuschlagen; ganz zu schweigen von den dadurch begrenzten Möglichkeiten zur Synthese von Derivaten, welche zur Ermittlung der vollen medizinischen Einsatzbreite nötig sind. Somit wächst eine Kluft zwischen dem, was im modernen Syntheselabor möglich ist und dem, was gewünscht wird, meist aus der Industrie: Einfachheit und Durchführbarkeit [6]. Es sollte möglich sein, komplexe Moleküle in genügenden Mengen und dazu noch auf umweltverträglicher Weise herzustellen. Hiermit sind nicht nur die Reaktionsabfälle gemeint, sondern auch der Schutz der Ressourcen [7]. Wenn die Kluft zwischen dem, was synthetisch möglich ist und dem, was man auf einfache und praktikable Weise tun kann, geschlossen werden soll, brauchen wir beinahe eine neue Wissenschaft, wie es *Tietze* formulierte [7]. *Paul Wender* hat dies treffend als die Suche nach der *idealen Synthese* beschrieben [8]. Diese definiert sich seiner Meinung nach wie folgt: bei der *"idealen Synthese"* werden die Zielmoleküle von einfach erhältlichen und billigen Startmolekülen in einem einzigen, sicheren, umweltverträglichen und ressourcensparenden Prozess hergestellt, der zudem schnell abläuft und quantitative Ausbeuten liefert. Es dürfte schwierig sein, mit einem einzigen Reaktionsschritt und 100 Prozent Ausbeute zu komplizierten Strukturen zu kommen. Da die meisten Synthesen von einfachen Startmolekülen zu komplexen Zielmolekülen führen, gibt es zwei allgemeine Wege um die *ideale Synthese* zu erreichen oder besser gesagt, sich dieser zu nähern: man kann Reaktionen verwenden, welche in einem Schritt die Molekülkomplexizität deutlich erhöhen (z.B. Diels-Alder Reaktionen). Oder man verwendet sogenannte Tandem- oder Cascadenreaktionen.

Tandem-Reaktionen vereinen zwei oder mehrere Syntheseschritte in einem Prozess. Dadurch wird die Synthese um mindestens eine Etappe verkürzt. Ein weiterer Vorteil ist, dass Zwischenprodukte nicht isoliert werden müssen [6]. Dies ist besonders von Vorteil, wenn diese instabil sind. Das Produkt der ersten Transformation dient als Startmaterial für den zweiten Schritt, wobei dieser sofort und ohne eine Änderung der Reaktionsbedingungen abläuft. Sehr oft werden für Tandem-Prozesse perizyklische Reaktionen verwendet. Diese Reaktionen (z.B. Diels-Alder Reaktionen) sind selber schon sehr nützliche Transformationen. Werden nun zwei oder mehrere perizyklische Reaktionen miteinander verknüpft, so kann die Stereoselektivität an mehreren Zentren kontrolliert werden [7].



Ein gelungenes Beispiel für die Anwendung einer Tandem-Reaktion, welche zwei synthetisch bedeutende pericyclische Reaktionen miteinander verknüpft, ist die Herstellung des Skeletts von Ibogain (6) (Abb. 4) [9]:

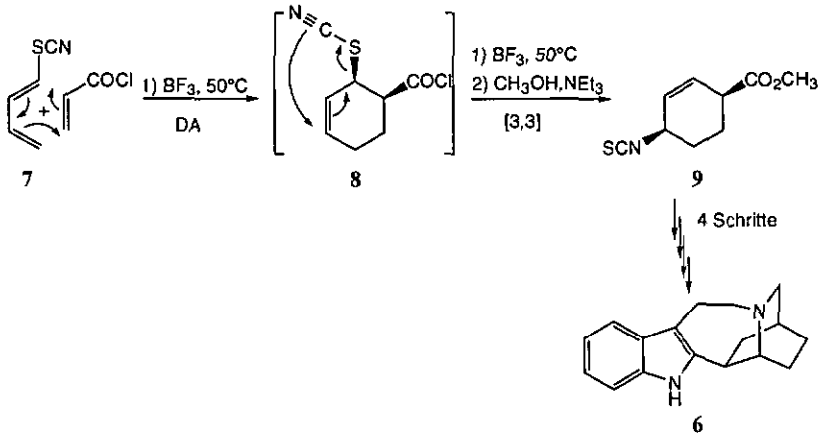


Abb. 4: Tandem-Reaktion zur Herstellung des Ibogain-Skeletts (6)

Hierbei wird (*E*)-Buta-1,3-dienylthiocyanat (7) mit Acrylsäurechlorid zunächst in einer Diels-Alder Reaktion umgesetzt. Die Zwischenstufe 8 wird jedoch nicht isoliert, sondern reagiert unter den Reaktionsbedingungen sofort in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung weiter und nach Veresterung zu 9, welches in vier kurzen weiteren Schritten in das Ibogain-Skelett umgewandelt werden konnte.

Eine weiteres Beispiel dieser Art von Tandem-Reaktionen wurde jüngst von Jörg Velker entwickelt [10,11]. Er verband eine Diels-Alder Reaktion mit einer Ireland-Claisen Umlagerung (Abb. 5):

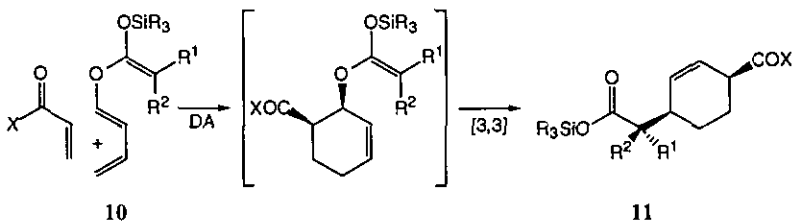


Abb. 5: Tandem-Reaktion Diels-Alder / Ireland-Claisen Umlagerung

Hierbei wurde ausgehend von den *O*-Butadienyl-ketenacetalen 10 mit verschiedenen Dienophilen das Tandemprodukt 11 gebildet. Da unsymmetrisch substituierte Ketenacetale eingesetzt wurden, konnte neben den beiden zyklischen chiralen Zentren ein exozyklisches chirales Zentrum erzeugt werden - und dies in teilweise sehr hoher Selektivität aufgrund der *endo* / *exo*-Selektivität der Diels-Alder Reaktion [12] und den hoch geordneten Übergangszuständen der Claisen-Umlagerung. Wurde die Tandem-Reaktion mit zyklischen Dienophilen wie *N*-Phenylmaleimid durchgeführt, so wurden diastereoisomerenreine Tandem-Produkte isoliert mit definierter relativer Konfiguration an 4 neuen chiralen Zentren.

### 1.1.1. Aufgabenstellung

Bevor Jörg Velker in unserer Gruppe die Tandem-Reaktion Diels-Alder / Ireland-Claisen Umlagerung entwickelte, befassten sich Marcel Baak und Andreas Franz mit *N,O*-Silylketen-acetalen [13-17]. Geplant war, eine Tandem-Reaktion Diels-Alder / aza-Claisen Umlagerung zu entwickeln. Interessanterweise wurde jedoch eine andere Tandem-Reaktion mit der Sequenz Diels-Alder Zykloaddition / intramolekulare Acylierung entdeckt (Abb. 6):

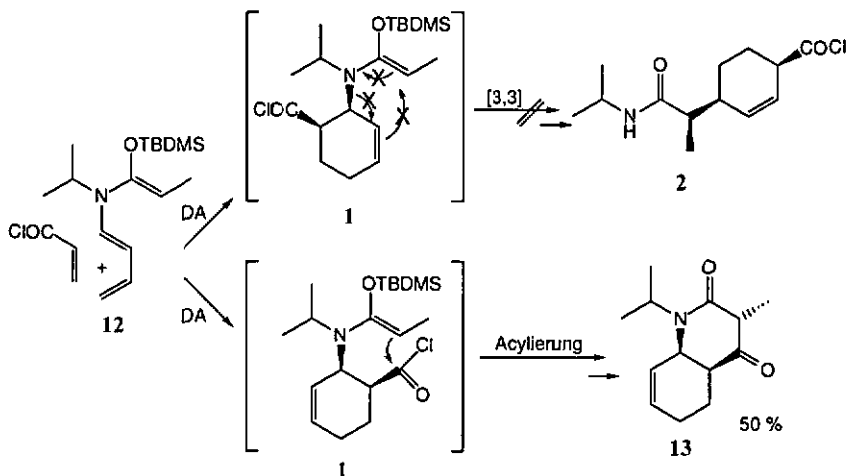


Abb. 6: Tandem-Reaktion Diels-Alder / intramolekulare Acylierung

Die Nützlichkeit der neuen Tandem-Reaktion wurde jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, dass stärker substituierte Dienophile wie Methacrylsäurechlorid oder Crotonsäurechlorid nur moderate Mengen an Tandemprodukt ergaben (19 resp. 12 Prozent) [14]. Marcel Baak hatte mit TMS-geschützten Enolethern ähnliche Ergebnisse erhalten [13]. Wurde die Isopropylgruppe am Stickstoff gegen eine Benzylgruppe ausgetauscht, so konnte mit Acrylsäurechlorid keine Reaktion beobachtet werden. Nur mit dem äusserst starken Dienophil *N*-Phenylmaleimid konnten gewisse Mengen Diels-Alder Produkt und sehr geringe Mengen Tandem-Produkt isoliert werden. Bei Betrachtung des  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums konnte man feststellen, dass durch den Wechsel vom Isopropyl- zum Benzylrest die chemische Verschiebung an C(1) des Butadienylrests sich um 0.4 ppm in Richtung Tieffeld verschob und an C(2) 0.2 ppm Richtung Hochfeld, was mit Ringstromeffekten erklärt wurde. Somit erfährt also C(1) eine zusätzliche Entschirmung und C(2) eine zusätzliche Abschirmung. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum konnte eine Verschiebung des C(1) um 1 ppm in Richtung Tieffeld und des C(2) um 0.2 ppm in Richtung Tieffeld beobachtet werden, welche als unwesentlich betrachtet werden können. Anschliessend war die Reaktivität der Paarung Dien/Dienophil nicht mehr genügend. Interessant war auch die Beobachtung, dass mit *N*-Benzyl-*N*-butadienyl-propionamid (14) die Diels-Alder Reaktion mit Acrylsäurechlorid funktionierte. Das ist nicht ganz einzusehen, da das Butadienylsystem des Ketenacetals eigentlich elektronenreicher und damit reaktiver sein sollte. Dies zeigt sich auch im Vergleich der Daten der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR (Tab. 1):



Es wurde beschlossen, das Thema in zwei Bereiche aufzuteilen:

- Herstellung des benzoylsubstituierten Butadienyl-*N,O*-ketenacetals und Untersuchung des Imids und des Ketenacetals bezüglich Diels-Alder Reaktivität. Dieser Teil wurde von *Thomas Thyran* und *Jean-Mary Simone* ausgeführt. Anschliessend sollten die Untersuchungen zur Tandem-Reaktion weitergeführt werden.
- Herstellung von benzoylsubstituierten Modellen für das Zwischenprodukt der Tandem-Reaktion, also dem Reaktionsprodukt nach der Diels-Alder Reaktion und Untersuchung der aza-Claisen Umlagerung. Denn nach wie vor waren wir an der Tandem-Sequenz Diels-Alder / aza-Claisen Umlagerung interessiert (Abb. 8):

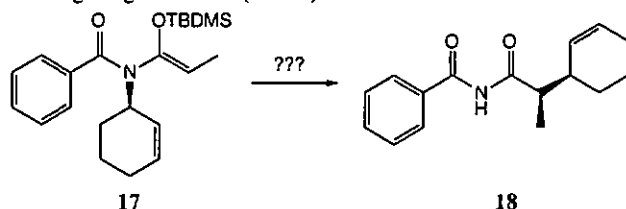


Abb. 8: Tandem-ZP-Modell und aza-Claisen Umlagerung?

Hier war ein Ergebnis von Andreas Franz interessant. Er stellte das isopropyl-substituierte Diels-Alder Produkt 19 dar und überführte es ins Ketenacetal 20. Mit dem Methylester konnte er jedoch bis 50°C keine intramolekulare Acylierung beobachten. Scheinbar ist der Methylester des Acrylats im Gegensatz zum Säurechlorid unreaktiv gegenüber der intramolekularen Acylierung.

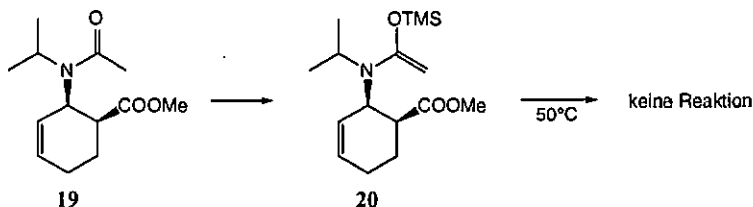


Abb.: Keine intramolekulare Acylierung mit 20 möglich

Hier war nun der Ansatzpunkt für unsere Studien. Denn es wäre interessant zu versuchen, die Reaktionsbedingungen und die Substrate so zu wählen, dass die Diels-Alder Zykoaddition und anschliessend die intramolekulare aza-Claisen Umlagerung anstelle der intramolekularen Acylierung abläuft. Somit hätten wir anschliessend die Möglichkeit, durch Variation der Reaktionsbedingungen und der Substrate zwischen den zwei verschiedenen Tandem-Reaktionen zu wählen

Hierbei gab es folgende Fragen abzuklären:

- welches sind die Synthesewege zur Herstellung benzoylsubstituierter *N,O*-Ketenacetale der Art 17?
- wie verhalten sich die Stabilitäten von 17. Sind die Verbindungen des Typs 17 hydrolysestabil?
- wie sind die aza-Claisen-Reaktivitäten solcher Zwischenproduktmodelle, wenn die Konkurrenzreaktion intramolekulare Acylierung ausgeschaltet ist?

- wie verhalten sich die Reaktivitäten der Modelle für die aza-Claisen Umlagerung bei einer Variation des Substituentenmusters?
- wie sind die Selektivitäten der Umlagerung?
- gibt es eine Möglichkeit, die aza-Claisen Umlagerung zu katalysieren? Wenn ja, ist es möglich, diese günstiger zu gestalten als die intermolekulare Acylierung?
- welche Möglichkeiten der Variation am System gibt es noch? Was bringt es, wenn in der funktionellen Gruppe im Imid ein Heteroatom durch ein anderes Heteroatom ersetzt wird?

Während der Versuche zur Beantwortung der obigen Fragen gab es eine Reihe von interessanten Resultaten, welche mögliche neue und erweiterte Anwendungen aufzeigten. Dies war beispielsweise die Möglichkeit, Ketenacetale wie **17** Lewis-Säuren katalysiert zu acylieren. Dies würde die Möglichkeit eröffnen, intramolekulare Diels-Alder Reaktionen durchzuführen. Solche alternative Anwendungen und Reaktionen galt es ebenfalls zu bearbeiten.

## 1.2. Aza-Claisen Umlagerungen mit *N,O*-Benzoyl-ketenacetalen

### 1.2.1. Einleitung

Das erste Beispiel einer chemisch und analytisch eindeutig charakterisierten [3,3]-sigmatropen Umlagerung wurde an der Universität Zürich von *Otto Billeter*<sup>\*</sup> 1875 entdeckt [18,19]. Er fand durch Zufall heraus, dass beim Erhitzen von Rhodanallyl (Allylthiocyanat) **21** auf 150°C dieses in Senfölyl (Allylisothiocyanat) **22** umgewandelt wurde (Abb. 9):

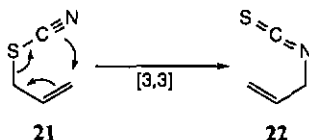


Abb. 9: Erste [3,3]-sigmatrope Umlagerung

Die gutbekannte Claisen-Umlagerung wurde erst 1912 und somit viel später anhand der Umlagerung von Allyl-vinyl-ether beschrieben. Gefunden wurde sie von *Ludwig Claisen* (1851-1930) an der Universität Berlin [20] (Abb. 10):

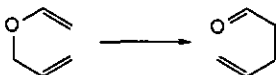


Abb. 10: Claisen-Umlagerung

Claisen- als auch Cope-Umlagerungen sind sogenannte perizyklische Prozesse, wobei der Bindungsbruch und die Bildung der neuen Bindung entlang einer zyklischen Anordnung von wechselwirkenden Orbitalen erfolgt. Claisen-Umlagerungen gehorchen den *Woodward-Hoffmann-Regeln* [12]. Insgesamt werden sechs Elektronen verschoben [21]. Für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen beobachtet man generell negative Aktivierungsenergie und negatives Aktivierungsvolumen. Die Reaktionskinetik gehorcht erster Ordnung und es werden bei Gemischen von verschiedenen Umlagerungs-Ausgangprodukten keine Crossover-Produkte beobachtet. Semiempirische Berechnungen von *Gilbert* zeigen, dass die aza-Cope Umlagerung über einen spingepaarten, sesselähnlichen Übergangszustand abläuft [22]. Komplexere Berechnungsmethoden verwendete *Houk* bei der Berechnung der Cope-Umlagerung von 1,5-Hexadien [23]. Er kommt zum Schluss, dass die Umlagerung konzertiert über einen einzigen aromatischen Übergangszustand abläuft. Auch wies der Weg über den sesselähnlichen Übergangszustand eine niedrigere Energie auf. Interessant an [3,3]-sigmatropen Umlagerungen 1,5-ungesättigter Verbindungen ist, dass die Übergangszustände geordnet sind. Diese Umlagerungen sind deshalb gut geeignet, um neue Stereozentren zu bilden oder zu kontrollieren [24,25].

Die Nomenklatur der [3,3]-sigmatropen Umlagerungen ist nicht ganz systematisch, da sie historisch gewachsenen ist. Deswegen soll an dieser Stelle ein Überblick über die verschiedenen Nomenklaturen für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen gegeben werden (Abb. 11):

<sup>\*</sup> *Otto Billeter* (1851-1927) wurde im Sommersemester 1875 als Professor für Chemie an die Akademie und das Gymnasium in Neuchâtel berufen. Während 52 Jahren kümmerte er sich um die akademische Ausbildung und Forschung in Chemie, wobei er dieses viele Jahre in der Verantwortung als Kantonschemiker tat [19]

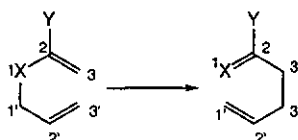


Abb. 11: Zur Nomenklatur der [3,3]-sigmatropen Umlagerungen

In der folgenden Tabelle sind einige Umlagerungen aufgelistet, die Trivialnahmen erhalten haben (Tab. 2):

Name	X	Y	Lit. <sup>a</sup>
Cope Umlagerung	C	C	[26]
Claisen Umlagerung oder Oxa-Cope Umlagerung	O	C	[20]
Ireland-Claisen Umlagerung	O	OSiR <sub>3</sub>	[27]
Johnson-Ortho-Ester Umlagerung	O	OR	[28]
Eschenmoser Amid-Acetal Claisen Umlagerung	O	NR <sub>2</sub>	[29]
Thio-Claisen Umlagerung	S	C	[30] <sup>b</sup>
Thioamid Acetal Claisen Umlagerung	S	NR <sub>2</sub>	
aza-Cope oder Amino-Cope Umlagerung	NR	C	
aza-Claisen Umlagerung	NR	O	
aza-Claisen Umlagerung.	NR	SR	

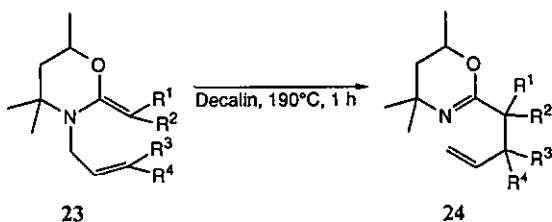
<sup>a</sup> erste Veröffentlichung, sofern bekannt. <sup>b</sup> frühes Beispiel

Tab. 2: verschiedene [3,3]-sigmatrope Umlagerungen

### 1.2.2. Literaturübersicht thermische aza-Claisen Umlagerungen

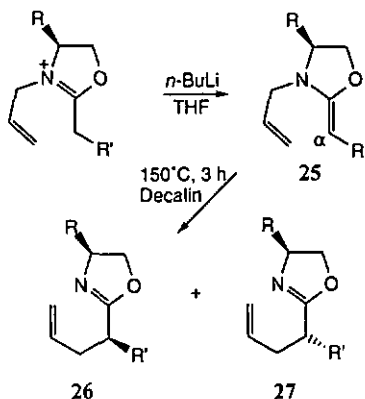
Wie bereits erwähnt werden [3,3]-sigmatrope Umlagerungen häufig benutzt, um C-C-Bindungen zu bilden, was oft mit einem hohen Grad an Stereokontrolle verbunden ist. Allerdings ist bei der grossen Anzahl an Veröffentlichungen von Claisen- und Cope Umlagerungen die Anzahl an Veröffentlichungen von aza-Cope oder aza-Claisen Umlagerungen verschwindend gering, was möglicherweise an der hohen Umlagerungstemperatur oder der begrenzten Auswahl an vorhandenen Katalysatoren, um die Reaktion bei gemässigten Temperaturen durchführen zu können, liegt. Dennoch gab es auf den Gebieten der aza-Cope und der aza-Claisen Umlagerungen in den letzten Jahren einige interessante Publikationen.

*Ireland* berichtete als erster über die Claisen Umlagerung von *N*-Allylketen-*N,O*-acetalen [27,31]. Hierbei bildete er das Ketenacetal **23** *in situ* (Abb. 12):

Abb. 12: aza-Claisen Umlagerung des *in situ* gebildeten 23 zum Oxazin 24

Damit die Umlagerung überhaupt ablief, waren drastische Bedingungen nötig. So musste die Ausgangssubstanz 23 in siedendem Dekalin bei 190°C umgesetzt werden, die Ausbeuten lagen zwischen 13 und 67 Prozent. Besonders ungünstig wirkten sich zwei Methylgruppen als R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> aus (13 %), ebenfalls ungünstig waren gleichzeitig Substituenten an R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> (17 %). Nur ein Substituent an R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute (60 %). Über die Diastereoselektivitäten gab er leider keine Auskunft. Es ist aber anzunehmen, dass diese aufgrund der hohen Temperaturen niedrig gewesen sein dürften.

Kurth untersuchte eine diastereoselektive Variante der aza-Claisen Umlagerung (Abb. 13) [32-37]:

Abb. 13: aza-Claisen Umlagerung von *N*-Allyl *N,O*-acetalen (25)

Die Ausbeuten der Umlagerungen bewegten sich zwischen 34 und 81 Prozent, wobei sich das Verhältnis von 26:27, ausgelöst durch das asymmetrische Zentrum an C(4), zwischen 78:22 und 97:3 bewegte. Für die Diastereoselektivität waren laut Kurth drei Parameter verantwortlich: Es kam auf die Geometrie des gebildeten *N,O*-Acetals an, wobei er annahm, dass in seinen Beispielen nahezu 100 Prozent des *Z*-Isomeren vorlagen. Desweiteren kam die C<sub>α</sub>-re/si-Selektivität ins Spiel, wofür der Substituent an C(4) verantwortlich war. Hier machte er die Entdeckung, dass die Diastereoselektivität von der Grösse des Substituenten abhängig war. Je grösser der Substituent R, desto höher die Selektivität. Untypisch verhielt sich hier ein Phenylsubstituent, das Verhältnis lag trotz der Grösse nur bei 78:22, wobei die Ausbeute auf 34 Prozent sank. Er erklärte sich dieses Phänomen anhand einer Epimerisierung an C(4), was mit Phenyl möglich gewesen sei. Dies wurde belegt an der Tatsache, dass einzig und allein mit Phenyl die Diastereoselektivität mit der Thermolysezeit abnahm. Weiter spielte die C<sub>α</sub>-Epimerisierung eine Rolle. Da ausser bei Phenyl die Diastereoselektivität unabhängig von der Reaktionsdauer war, nahm er an, dass nachträglich



keine Äquilibrierung stattfand. Allerdings wurde eine interessante Entdeckung gemacht: wurde die Reaktionsmischung in Anwesenheit von Lewis-Säuren nur 15 Minuten bei 150°C gerührt, so fanden sich die diastereomeren Produkte in einem Verhältnis von 1:1. Es fand also eine Epimerisierung an C<sub>α</sub> statt. Hierfür reichte es schon, wenn die Produkte in einem Pyrexgefäß gerührt wurden. Für einen Erfolg stellte er also folgende Regeln auf: zunächst müsse ein Überschuss an BuLi verwendet werden, um alle Säuren zu neutralisieren, die Reaktion müsse als One-Pot durchgeführt werden und die Temperatur bei der Aufarbeitung dürfe 50°C nicht übersteigen.

In einer späteren Arbeit ging er auf die Selektivität an C<sub>β</sub> ein, wofür der Allylrest substituiert wurde. Hier kam nun die Sessel/Boot-Selektivität ins Spiel. Rein theoretisch konnten sich nun vier Produkte bilden. Die Diastereoselektivitäten betragen nur 79-92% de, wobei die Enantioselektivitäten bei 97-98% ee lagen. Das heisst, dass die relative asymmetrische Induktion gut, allerdings die Sessel/Boot-Selektivität etwas schlechter war. Anzumerken ist noch, dass *Kurth* nie zwei Substituenten gleichzeitig am Allyl-Substituenten einführte.

*Suh* berichtete von der Anwendung der aza-Claisen Umlagerung bei der Ringvergrößerungsreaktion von 1-Acyl-2-vinyl piperidinen und piperazinen (**28**) (Abb. 14) [38]:

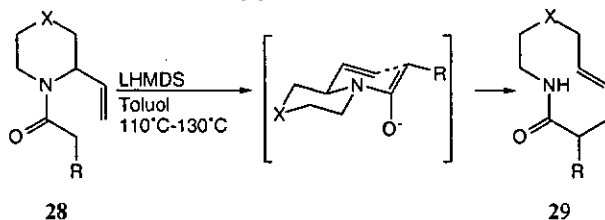


Abb. 14: aza-Claisen-Umlagerung von 1-Acyl-2-vinyl piperidinen (**28**)

Die Ausbeuten an **29** dieser Reaktionen lagen zwischen 40 und 92 Prozent. Für die Durchführung wurde eine spezielle Vorgehensweise gewählt: Die 1-Acyl-2-vinyl piperidine wurden zu LHMDS in Toluol bei 120°C zugetropft. Die Umlagerungsreaktion war bereits nach 20 Minuten beendet.

*Itô* hat einige interessante Studien an *N*-2-Alkenyl-*N*-alkylcarboxamiden (**30**) durchgeführt (Abb. 15) [39]:

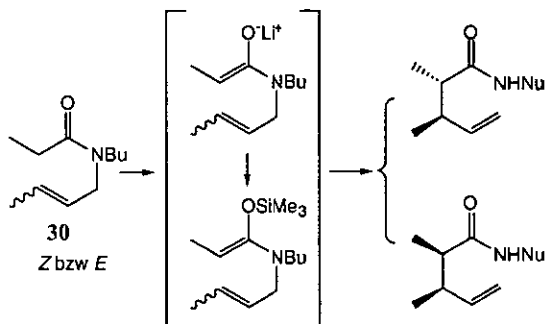


Abb. 15: aza-Claisen Umlagerung von Amid-enolaten

*Itô* fand, dass das *E*-Crotylamid **30**, wenn es als Enolat bei 134°C während 4 h direkt umgesetzt wurde, mit 90-94%iger Ausbeute reagierte, wobei das Verhältnis der Diastereomeren (oberes/unteres Produkt) 99.5:0.5 lag (kinetische Kontrolle). Er erklärte dies mit der selektiven *Z*-Enolatbildung aufgrund der sterischen Wechselwirkung mit dem Butylrest und dem bevorzugten Sessel-Übergangszustand. Bei höheren Temperaturen allerdings nahmen Ausbeuten als auch Diastereoselektivität ab. 148°C führte zu 90 Prozent Ausbeute und einem Verhältnis von 37:63 (Umkehrung, thermodynamische Kontrolle!)\*.

Interessant war, dass die Reaktion nach der Umwandlung in den TMS-Ether, welcher direkt ohne Aufarbeitung eingesetzt wurde, die Reaktionszeit bei 135°C auf 25 Stunden stieg, während die Ausbeute bei gleichbleibender Diastereoselektivität auf 38 Prozent sank. Nur bei Temperaturen von 148°C konnten nach 24 Stunden 74% isoliert werden. Wechselte man nun zum *Z*-Crotylamid, so waren bereits 180°C nötig. Die Ausbeuten liegen dann nach einer bis fünf Stunden zwischen 46 und 39%. Die Diastereoselektivitäten lagen zwischen 22:78 und 31:69. Auch *Itô* führte keine Versuche mit disubstituierten Alkenylamiden durch.

In späteren Publikationen wurde eine chirale Schutzgruppe am Stickstoff eingeführt [40-42], die die stereoselektive Synthese von (-)-Isoiridomyrmecin ermöglichte [43,44].

*Peter Somfai* publizierte eine äusserst interessante Variante der aza-Claisen Umlagerung [45]. Er lagerte das *in situ* gebildete Enolat eines *N*-Acyl-vinylaziridins **31** um (Abb. 16):

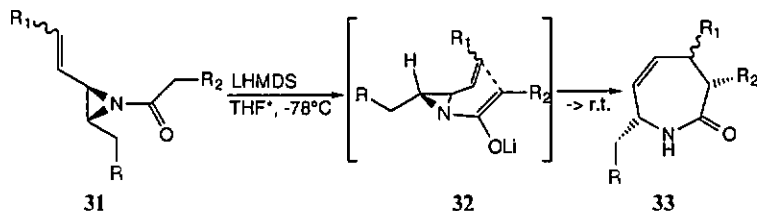


Abb. 16: Aza-Claisen Umlagerung nach *Peter Somfai*

Hierbei lag die treibende Kraft für die Umlagerung in der Ringöffnung des Dreirings, so dass die Reaktionsmischung einfach langsam auf Raumtemperatur erwärmt werden musste. Die Ausbeuten lagen zwischen 73 und 85 Prozent. Aufgrund der tiefen Reaktionstemperaturen verlief die Reaktion über den hoch geordneten Übergangszustand **32** ab, so dass nur jeweils ein Diastereomeres der Produkte der Form **33** isoliert werden konnte.

*Metz* veröffentlichte eine Arbeit, bei der die Umlagerungsprodukte denjenigen der aza-Claisen Umlagerung entsprachen [46]. Er führte Claisen Umlagerungen von *N*-Silylketen-*N,O*-acetalen **34** durch, welche aus Allyl-*N*-phenylimidaten **35** gebildet wurden (Abb. 17):

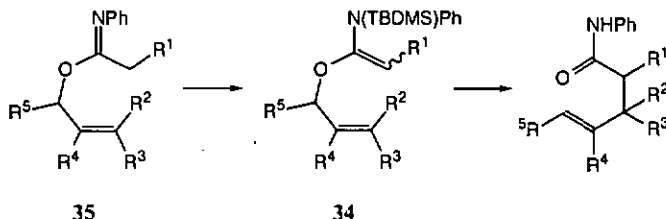


Abb. 17: Claisen Umlagerung von *N*-Silylketen-*N,O*-acetalen

\* Anmerkung: *Itô* wechselte das Lösungsmittel von Xylol zu Dekalin.

Diese Claisen Umlagerung lief in den Fällen, wo entweder  $R^2$  oder  $R^3$  alkylsubstituiert waren, bereits bei Raumtemperatur ab. Befanden sich zwei Substituenten am Allyl, so waren bereits  $130^\circ\text{C}$  notwendig. Die Diastereoselektivitäten waren durchweg gut bis sehr gut (bis 99.2:0.8).

Den vergeblichen Versuch einer aza-Claisen Umlagerung fand man in der Dissertation von *Monika Knopp* aus der Arbeitsgruppe von *Dieter Enders* [47]. Im Rahmen der Arbeit über asymmetrische Umlagerungen sollte das Molekül **36** in das korrespondierende Lithiumenolat **37** überführt und schliesslich umgelagert werden. (Abb. 18):

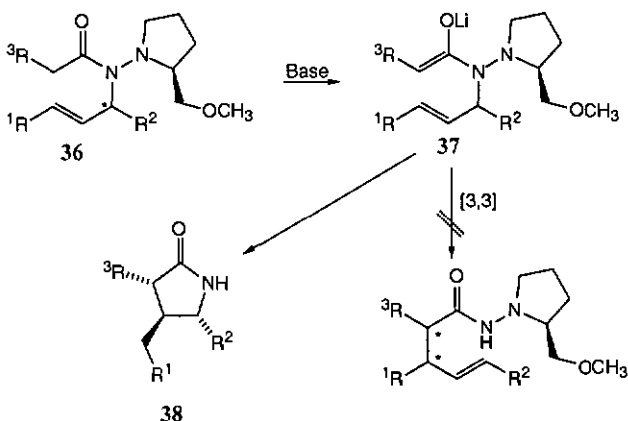


Abb. 18: Geplante aza-Claisen Umlagerung aus der Gruppe *D. Enders*

Doch diese Versuche schlugen fehl. Bei Hydrazinen **36**, welche als  $R^1$  keinen aromatischen Rest aufwiesen, führten die Reaktionsbedingungen ( $80^\circ\text{C}$ , Toluol) nur zu einer *N-N*-Bindungsspaltung. Mit einem aromatischen Rest  $R^1$  wurde ausschliesslich das Lactam **38** in 41 %iger Ausbeute isoliert. Zum Reaktionsmechanismus machte *Monika Knopp* folgenden Vorschlag: sie nahm an, dass das negativ geladene Kohlenstoffatom des Ketenacetals die  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung so angreift, dass anschliessend die negative Ladung in  $\alpha$ -Position zu  $R^1$  resultierte, wobei sie durch den aromatischen Rest  $R^1$  stabilisiert wurde. Mit aliphatischen Resten  $R^1$  stellte sie keine Zyklisierung - allerdings auch keine aza-Claisen Umlagerung fest. Anzumerken ist, dass *Monika Knopp* nur bis maximal  $110^\circ\text{C}$  erwärmte.

Einen Spezialfall einer aza-Claisen Umlagerung publizierte *John Welch* [48]. Aufgrund der besonderen Bedingungen war es möglich, die Umlagerung bei Raumtemperatur mit asymmetrischer Induktion durchzuführen (Abb. 19):

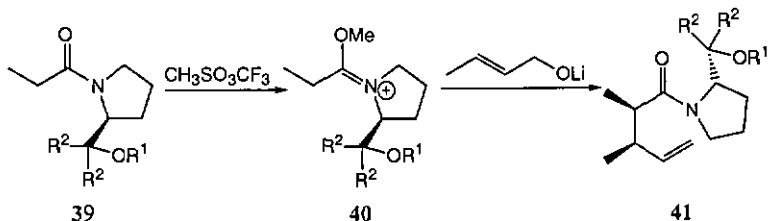
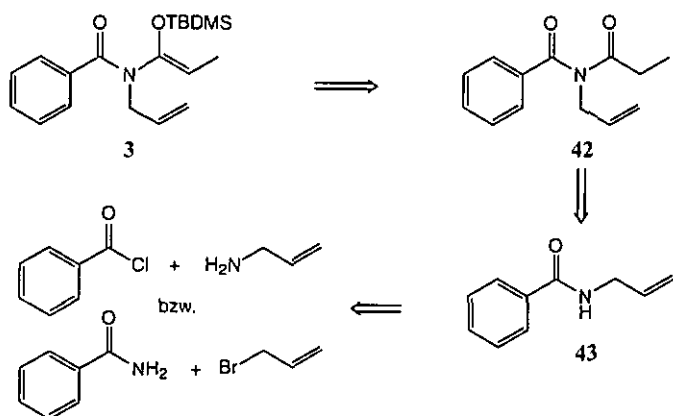


Abb. 19: Amid Acetal Claisen Umlagerung nach *Welch*

Hierbei wurde das Amid **39** zunächst mit Methyltriflat in das Salz **40** überführt. Anschliessend wurde mit dem Lithiumsalz des Crotonalkohols behandelt, welches *in situ* hergestellt wurde. Die folgende Umlagerung zu Produkt **41** lief bei Raumtemperatur ab. Die Ausbeuten lagen bei ca. 70 %.

### 1.2.3. Synthese der Ausgangsprodukte für die aza-Claisen Umlagerung der *N,O*-Silylketenacetale

#### 1.2.3.1. Retrosynthese zur Darstellung von *N,O*-Silyl-ketenacetalen



**Abb. 20:** Darstellung der *N,O*-Ketenacetale

Die *N,O*-Ketenacetale **3** sollten nach dem oben aufgezeigten Schema hergestellt werden. Aus kommerziell erhältlichen Ausgangsprodukten wurde zunächst das Benzamid **43** synthetisiert. Anschliessend folgte die Umwandlung zum Imid **42**. Danach wurde das *N,O*-Ketenacetal **3** hergestellt. Anders substituierte Ketenacetale (Crotyl-, Cyclohexenyl-,) wurden ebenfalls nach dem Retrosyntheschema der **Abb. 20** hergestellt.

### 1.2.4. Darstellung der Benzamide

Für die Darstellung von *N*-Alkyl-benzamiden gibt es viele Möglichkeiten. So kommen rein prinzipiell die *N*-Alkylierung von Benzamiden, die Aminierung von Benzoesäurehalogeniden, die Aminierung von Anhydriden oder die Aminierung von Benzoesäuren in Frage [49]. Neben der Aminierung von Benzoesäuren, welche aufgrund der einzusetzenden Chemikalien zwar nicht sehr angenehm (*o*-Nitrophenylisothiocyanat und *tri-n*-Butylphosphin), aber dennoch machbar ist [50], sind nur die beiden erstgenannten Methoden synthetisch sinnvoll (Abb. 21):

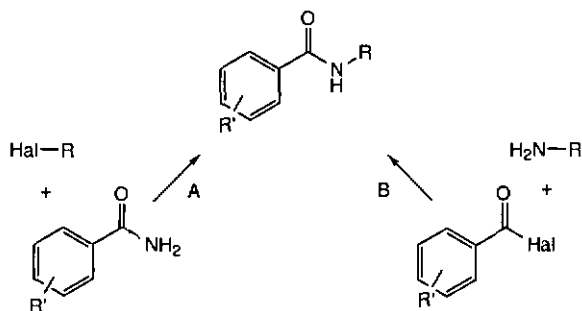


Abb. 21: Darstellung von Benzamiden

Meist wird in der Literatur der Weg B, also über das Benzoesäurehalogenid und das Alkylamin, gewählt [51-57] (Abb. 21). Die Reaktionen können in Wasser (*Goodman, Engel*) [52,53], unter Phasentransferbedingungen (*Costa, Baumgarten, Frahm*) [55-57] oder in organischem Lösungsmittel (*McManus*) [51] unter Zusatz von Base (NaHCO<sub>3</sub> bzw. Pyridin) durchgeführt werden. Die Ausbeuten sind durchweg gut bis sehr gut.

Das Problem im gerade beschriebenen Weg liegt jedoch darin, dass nicht für alle gewünschten Amide die nötigen Alkyl- bzw. Alkenylamine käuflich erhältlich sind, so in den Fällen der Crotyl- und Cyclohexenylreste. *McManus* löst dieses Problem, indem er in zwei Schritten mit einer geringen Totalausbeute aus Crotylchlorid das Crotylamin herstellt [51].

Eine Alternative zeigt *Sukata* auf [58]. Er erreicht *N*-Alkyl-benzamide in einem Schritt ausgehend von Benzamid und Alkylhalogenid. Ein Nachteil dieser Route liegt allerdings in der Tendenz, aufgrund der hohen Reaktivität der Alkyl- bzw. Alkenylhalogenide zu einem gewissen Prozentsatz auch *N,N*-dialkylierte Produkte zu erhalten. Dies wird umgangen, indem dem Reaktionsgemisch KOH und Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zugegeben werden. Die Reaktion soll so ausschliesslich in den Poren des Aluminiumoxids stattfinden, was die Bildung von dialkyliertem Produkt sterisch verhindert. Als besonders geeignetes Lösungsmittel hat sich Dioxan erwiesen.

Die von uns gewünschten alkenylierten Benzamide wurden nach den oben beschriebenen Methoden unter Berücksichtigung der Erhältlichkeit der Ausgangsprodukte dargestellt (Amide 43-45 nach Methode a, Amid 46 nach Methode b und Amide 47, 48 nach Methode c (Abb. 22):

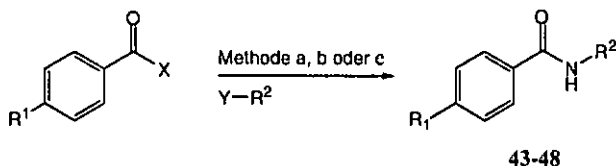


Abb. 22: Darstellung der Amide 43-48.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Methode	Ausbeute (%)	Amid
H	Allyl	NH <sub>2</sub>	Br	a	76	43
H	Allyl	Cl	NH <sub>2</sub>	c	97	43
H	Cyclohexenyl	NH <sub>2</sub>	Br	a	56	44
H	Crotyl	NH <sub>2</sub>	Br	a	69	45
CH <sub>3</sub>	Allyl	Br	NH <sub>2</sub>	b	48	46
OCH <sub>3</sub>	Allyl	Cl	NH <sub>2</sub>	c	96	47
H	2-Hydroxy-cyclohexyl	Cl	NH <sub>2</sub>	c	46	48

Methode a [58]: KOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Dioxan, 40°C, 3d; Methode b [52]: NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, r.t.; Methode c [56]: NaHCO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, r.t.

Tab. 3: Darstellung der Benzamide

Es wurde deutlich, dass prinzipiell Methode c vorzuziehen ist. Bei dieser Methode wird ausgenutzt, dass sich das Produkt nach der Reaktion in der organischen Phase (Dichloromethan) anreichert und das HCl in der wässrigen Phase neutralisiert wird. Somit gibt kein Problem mit dem Reaktionsgleichgewicht. Die Ausbeuten der nach dieser Methode durchgeführten Reaktionen lagen nach Destillation bei 96-97 Prozent, was unter Berücksichtigung der Aufarbeitungsverluste als quantitativ angesehen werden kann.

### 1.2.5. Darstellung der Imide

Nach *K. Peter C. Vollhardt* sind Imide Stickstoffanaloga von zyklischen Anhydriden [59]. *Jerry March* weist in seinem Buch „Advanced Organic Chemistry“ [60] auf zyklische Imide hin, erläutert die Darstellung von Phthalimid aus einem zyklischen Anhydrid mit Ammoniak, weist auf die *N*-Alkylierung von Phthalimid hin und schreibt über die *Gabriel Synthese* (Umwandlung von Alkylhalogeniden zu primären Aminen unter Zuhilfenahme von Phthalimid). *Jerry March*: „Imides can be prepared by the attack of amides or their salts on acyl halides, anhydrides and carboxylic acids of esters“. Azyklische Imide würden am besten durch Reaktion zwischen Amid und Anhydriden bei 100°C, katalysiert durch Schwefelsäure, dargestellt. Azyklische Imide finden sich in der Literatur allgemein seltener als zyklische Imide.

In der Literatur findet man Vorschriften, *N*-alkylierte Imide durch *N*-Alkylierung von zyklischen Imiden darzustellen [61,62]. Da Imide genauso wie die verwandten Amide zu schwache Basen sind um Alkylhalogenide anzugreifen, werden diese zunächst in ihre konjugierten Basen verwandelt und anschliessend alkyliert (Abb. 23):

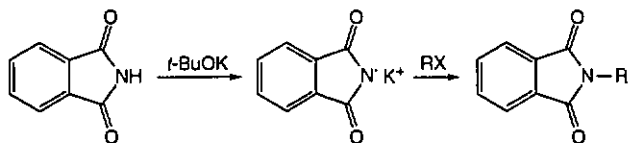


Abb. 23: N-Alkylierung von Phthalimiden

Die ersten Versuche, die gewünschten N-alkylierten azyklischen Imide darzustellen, basierten auf den obengenannten Verfahren (Abb. 23). Die Versuche hierzu verliefen unbefriedigend. Gleichzeitig bearbeitete Alternativen führten zum Erfolg, so dass dieser Weg fallengelassen wurde.

### 1.2.5.1. N-alkylierte Imide via N-Acylierung von Amiden

#### *Einsatz von Basen*

Für die gewünschte Umsetzung der Amide zum Imid wurde die Methode von *Peterson* getestet [63], welche auf der Acylierung mit Propionsäureanhydrid und katalytischen Mengen Schwefelsäure basiert. Allerdings konnte kein Reaktionsprodukt isoliert werden. Das Ausgangsprodukt zeigte sich unverändert.

Ebenfalls erfolglos waren zwei Methoden, bei welchen die Acylierung mittels eines Säurechlorids und einer Aminbase erfolgen sollte. *Chemerda* setzte ein zyklisches Amid erfolgreich mit Benzoylchlorid in Anwesenheit von *N,N*-Dimethylanilin um [64]. In unserem Fall blieb das Amid unangetastet. *Köll* schaffte es, ein zyklisches Amid mit Propionsäurechlorid unter Anwesenheit von Triethylamin und katalytischen Mengen von DMAP (*N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin) zu acylieren [65]. Auch hier war die Methode nicht auf unser System übertragbar - es gab keine Produktbildung.

Erfolgreicher war die zweite Methode nach *Köll* [65]. Hierbei wird das Amid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  zunächst mit einer äquimolaren Menge *n*-BuLi versetzt und anschliessend mit 1.2 Äquivalenten Propionsäurechlorid gequencht. In unserem Fall führte dies zu maximal 34 % *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid (42). Diese wurden aber nur erreicht, indem das Propionsäurechlorid relativ rasch zugegeben wurde. Zudem wurden 12 % eines weiteren Produkts isoliert, was sich als Mix aus zwei Substanzen herausstellte. Es wurden verschiedene Versuche unternommen, um die Ausbeute zu erhöhen. Untcr anderem wurde versucht, das Amid mit *n*-BuLi zu versetzen und diese Mischung anschliessend über eine Doppelnadel zu einem Überschuss an Propionsäurechlorid in THF zu tropfen. Doch auch hier lag die Ausbeute nur bei 29 %. Um zu verstehen, was bei der Reaktion anders lief als gewünscht, mussten die Nebenprodukte getrennt isoliert werden. Hierfür wurde die Reaktionsführung dementsprechend geändert, dass eine grössere Menge der Nebenprodukte entstand. Dies wurde erreicht, indem die Reaktion in konzentrierterer Lösung und mit einem Überschuss an *n*-BuLi durchgeführt sowie nach beendeter Zugabe des Propionsäurechlorids über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt wurde. Isoliert wurden anschliessend 5 Prozent des Imids 42, 14 Prozent Produkt 49 sowie 9 Prozent Produkt 50 (Abb. 24):

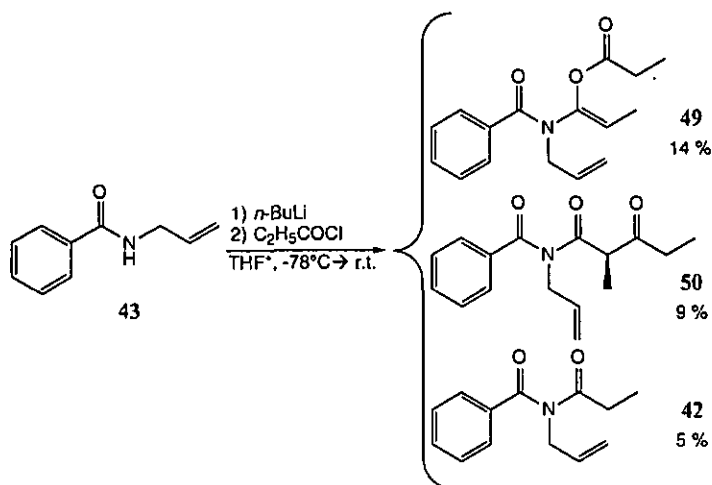


Abb. 24: Nebenprodukte bei der Acylierung

Die Bildung der Nebenprodukte 49 und 50 lässt sich mit den folgenden Hypothesen rationalisieren: *n*-BuLi als starke Base deprotoniert den Propionylrest in der  $\alpha$ -Position. Schliesslich kann die deprotonierte  $\alpha$ -Position direkt durch Propionsäurechlorid abgefangen werden. Oder das Propionsäurechlorid kann direkt am Sauerstoff angreifen und den Ester bilden. Dies wird durch einen Versuch, welcher in Gegenwart von DMPU durchgeführt wurde, belegt. DMPU, eine aprotische, dipolare Substanz, wird oft als Ersatz für HMPA eingesetzt [66]. Als Kosolvens fördert es die Reaktion des Enolats. Im einem Versuch mit DMPU wurden nur 4 % des gewünschten Imids, aber 30 % des Produkts 49 gebildet.

Weitere Versuche mit *n*-BuLi durchzuführen schien aufgrund dieser ersten Ergebnisse nicht sinnvoll. Auch wenn es gelänge, durch geschicktere Reaktionsführung oder durch den Einsatz von LDA oder anderen Basen wie beispielsweise LHMS die Ausbeuten etwas zu heben, die Gefahr der Nebenreaktion würde nie ganz ausgeschlossen sein. Eine Arbeit, welche kurz erwähnt werden sollte, stammt von Yun [67]. Er entdeckte, dass die Benzoylierung von Benzamid und anderen substituierten Amiden mit *n*-BuLi in höheren Ausbeuten erfolgt, wenn eine Lewis-Base, beispielsweise 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, zugesetzt wird

#### Via Imidoylchloride und Phasentransfer-Katalyse

Eine Alternative zum Einsatz von starken Basen zeigt J. Rowe auf [68]. Er beschreibt die Darstellung von Imiden über die Zwischenstufe des Imidoylchlorids und anschließender Umsetzung unter Phasentransferbedingungen mit einer Karbonsäure. Dabei ist die Zwischenstufe des Imidoylchlorids sehr flexibel. Durch Umsetzung mit Natriumphenolaten können beispielsweise auch Arylimide hergestellt werden. Im Falle unseres *N*-Allyl-*N*-propionylbenzamid (42) sieht die Reaktionssequenz folgendermassen aus (Abb. 25):



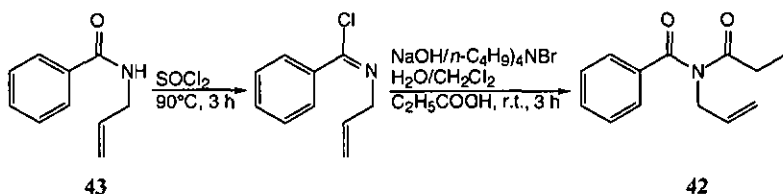


Abb. 25: Imid 42 via Imidoylchlorid

Hierbei wird das Amid 43 mit Thionylchlorid umgesetzt, überschüssiges Thionylchlorid abgezogen und das gebildete Imidoylchlorid direkt ohne weitere Aufarbeitung unter Phasentransferbedingungen zum Imid 42 umgesetzt. Die Umsetzung zum Imidoylchlorid nach Bedingungen von *Heimgartner* [69], wobei Thionylchlorid in Methanol verwendet wird, erwies sich als ungeeignet. Auch der Einsatz von Phosphorpentoxid nach *Turner* [70] erwies sich als unbrauchbar, da Verunreinigungen mitgeschleppt wurden, die bei der Aufarbeitung nur sehr schwer zu entfernen waren. Auch die Bedingungen nach *Mills* [71], wo drei Äquivalente Thionylchlorid eingesetzt werden, befriedigten nicht. Erst ein grosser Überschuss an Thionylchlorid, der aber auch nicht zu hoch sein durfte, brachte das gewünschte Ergebnis (Tab. 4):

Reagenz	eq.	T/°C	T/h	Ausbeute 42 (%)
MeOH/SOCl <sub>2</sub>	2	75	2	0
PCl <sub>5</sub>	1.2	110	3	71
SOCl <sub>2</sub>	3	90	3	24
SOCl <sub>2</sub>	6	90	3	61
SOCl <sub>2</sub>	10	90	3	88
SOCl <sub>2</sub>	15	90	3	71

Tab. 4: Bedingungen zur Imidoylchlorid-Darstellung

So schön die Methode anhand des *N*-Allyl-benzamids funktionierte, so unbrauchbar erwies sich schliesslich mit dem *N*-Cyclohexenyl-benzamid (44). Der Versuch, das gewünschte Imid unter den gleichen Bedingungen darzustellen, scheiterte. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

#### Unter neutralen Bedingungen

Einem völlig anderen Synthesansatz zeigte *Weinstock* [72,73] auf. Er entwickelte eine Methode, um Imide unter neutralen und milden Bedingungen darzustellen. Der Ansatzpunkt ist, dass Säurechloride mit sekundären Amiden in unpolaren Lösungsmitteln in niedrigen Ausbeuten reagieren. Das Problem hierbei ist nur, dass das dabei gebildete HCl wiederum die Spaltung zum Amid einleitet. Durch den Einsatz eines neutralen Säureschwamms kann aber das Gleichgewicht auf die Seite des Imids verlagert werden, ohne dabei die eigentliche Reaktionsrate zu verändern. Hierfür können elektronegativ substituierte Silylamide verwendet werden, welche schnell mit HCl reagieren und dabei ein Amid und Trimethylchlorsilan bilden. In unserer Imidsynthese fand das TMS-urethan (51) Einsatz, welches leicht aus HMDS und Chlorameisensäureethylester dargestellt werden konnte [74] (Abb. 26):

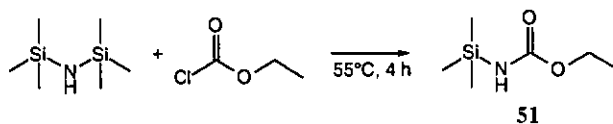


Abb. 26: Darstellung des TMS-urethan (26)

Mit dieser Methode konnten alle gewünschten Imide dargestellt werden. Die Ausbeuten waren durchweg gut bis sehr gut (Abb. 27):

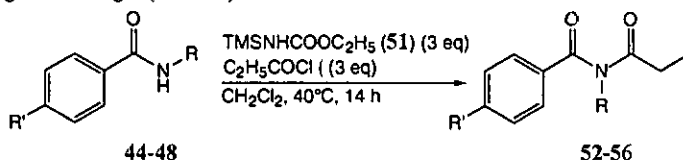


Abb. 27: Darstellung der Imide unter neutralen Bedingungen

R	R'	Amid	Ausbeute (%)	Imid
Allyl	CH <sub>3</sub>	46	90	52
Allyl	O-CH <sub>3</sub>	47	96	53
Crotyl	H	45	93	54
Cyclohexenyl	H	44	97	55
2-Hydroxy-cyclohexyl	H	48	74	56

Tab. 5: Darstellung der Imide

Weitere Alternativen für die Imiddarstellung wurden nicht mehr ausprobiert, da die oben beschriebene Methode einfach durchzuführen waren und hohe Ausbeuten lieferte. Zu erwähnen sei allerdings noch die Methode nach *Mollov* [75], wo  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trichlorcarbonyl-Verbindungen als Acylierungsreagenzien verwendet werden. Eine weitere Alternative wäre noch der Weg über ein *N*-Trimethylsilylamid mit anschließender Umsetzung mit Säurechlorid gewesen [76].

## 1.2.6. Darstellung der *N,O*-Silyl-ketenacetale

### 1.2.6.1. Einsatz von LHMDs/TBDMSCl

Der folgende Schritt, die Darstellung der *N,O*-Silylacetale, gestaltete sich unproblematischer. Auf diesem Gebiet wurde in unserer Gruppe bereits einige Arbeit investiert [14-16]. So konnte *Andreas Franz* die Dienamide **57** nach einer Methode von *Rathke* [77] in ausgezeichneten Ausbeuten durch Umsetzung mit LDA in THF/HMPA in *N,O*-Silylacetale **12** umwandeln (Abb. 28):

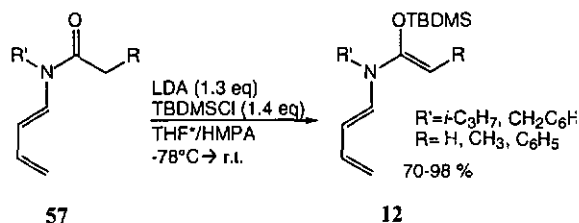


Abb. 28: Darstellung von *N*-Alkylketen-*N*-butadienyl-*N,O*-silyl-acetalen (12)

Die Reinheit der Verbindungen war bereits nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemischs hervorragend.

Versuche, die Propionyl-benzamide nach dieser Methode in die gewünschten *N,O*-Silylacetale umzusetzen, schlugen allerdings fehl. Zuerst wurde vermutet, dass eine falsche Reaktionsführung, unsachgemässe Behandlung der Produkte, unsaubere Edukte oder zu instabile Produkte die Ursache sein könnten. Allerdings führte keine Variation der Bedingungen zum Erfolg.

Erst die Verwendung einer anderen Base führte zum Produkt. *Ireland* [78] als auch *Itó* [39-41] synthetisierten Enolether mit Hilfe der Base LHMDs, welche im Vergleich zu LDA etwas milder ist. Unter Abwandlung der beschriebenen Bedingungen konnten schliesslich ausgezeichnete Ausbeuten erzielt werden. Die Reinheit der synthetisierten Silylacetale war ebenfalls hervorragend, da sie sich als sehr hydrolysestabil zeigten und mittels einer Flashchromatographie gereinigt werden konnten. Bei tiefen Temperaturen können sie überdies ohne Qualitätsverlust über sehr lange Zeiträume aufbewahrt werden.

Am Beispiel des *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamids (42) wurden die besten Reaktionsbedingungen ausgearbeitet (Abb. 29):

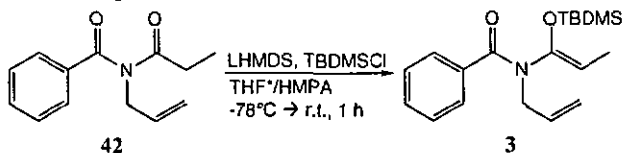


Abb. 29: Darstellung des *N,O*-Silylacetals 3

Die Reaktionssequenz konnte im Wesentlichen von *Andreas Franz* übernommen werden. So wird ebenfalls die Base mit HMPA in THF vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Ebenfalls wird das Imid, gelöst im Lösungsmittel, langsam zugegeben, anschliessend eine gewisse Zeit nachgerührt und danach das TBDMSCl einmolar in THF zugegeben. Es stellte sich aber heraus, dass anstelle der 6 Vol% HMPA, die *Andreas Franz* vor der Zugabe des TBDMSCl in seinem Reaktionsgemisch hat, 10-14 % nötig sind und dass die Zugabe der TBDMSCl-Lösung sehr rasch erfolgen muss. Dies wurde erreicht, indem die Reaktionsmischung vor der Zugabe auf  $-85^\circ\text{C}$  abgekühlt wurde, so dass sich die Reaktionsmischung trotz der schnellen Zugabe nicht über  $-75^\circ\text{C}$  erwärmte. Andernfalls war das *Z/E*-Isomerenverhältnis nicht befriedigend, welches anhand der Dublette der Methylgruppe im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden konnte.

Die Existenz der *Z/E*-Enolate wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits eingehend untersucht [13,14]. So wurden bei der Herstellung von Isopropyl-*N,O*-ketenacetalen ausschliesslich die *Z*-Enolate erhalten. *Evans* erklärt die *Z*-Selektivität bei der Deprotonierung von Dialkylamiden anhand der Betrachtung der Grundzustandskonformation der Carbonsäureamide [79]. So sei die CON-Gruppe aufgrund der Amid-Resonanz planar und die hohe Selektivität eine Folge der Allylspannung im Grundzustand. Mit unserem System wurde nicht in jedem Fall zu 100 Prozent das *Z*-Enolat gebildet. Die Selektivitäten schwankten je nach Reaktionsführung und der Menge an

eingesetztem Kosolvens HMPA (Tab. 6). Zudem wurde mit nur 1.3 mol% LHMDs und TBDMSCl keine vollständige Umsetzung erreicht. Erst der Einsatz von jeweils zwei Äquivalenten Base und TBDMSCl führte zur vollständigen Umsetzung des Edukts.

Vol% HMPA vor TBDMSCl-Zugabe	TBDMSCl-Zugabe	Ausbeute 3 (%)	Z/E-Verhältnis
6	zugetropft	33	4:1
14	zugetropft	55	9:1
14	rasch zugespritzt	76	> 100:1
12	rasch zugespritzt	85	> 100:1

Tab. 66: Variation der Reaktionsbedingungen

Die Bedingungen wurden für alle anderen Imide angewendet und zeigten sich als generell anwendbar (Abb. 30):

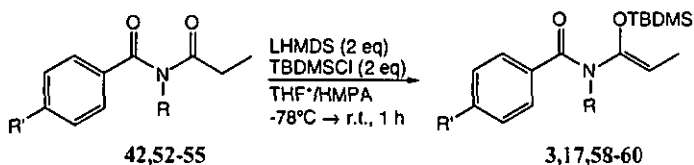


Abb. 30: Darstellung der *N,O*-Silylacetale

R'	R	Ausbeute (%)	<i>N,O</i> -Ketenacetal
H	Allyl	85	<b>3</b>
H	Crotyl	93	<b>58</b>
H	Cyclohexenyl	90	<b>17</b>
CH <sub>3</sub>	Allyl	93	<b>59</b>
O-CH <sub>3</sub>	Allyl	86	<b>60</b>

Tab. 7: Darstellung der *N,O*-Silyl-ketenacetale

Im Gegensatz zu den von *Andreas Franz* hergestellten *N,O*-Ketenacetalen [14-16] war es hier möglich, eine Reinigung via Säulenchromatographie durchzuführen. Das heisst, durch die Benzoylgruppe wurde die gewünschte Hydrolysestabilität erreicht, welche auf elektronischen Effekten basiert.

Die <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Ketenacetale wiesen im Gegensatz zu den Spektren der entsprechenden Imide eine Besonderheit auf: einige Linien sind bei Raumtemperatur sehr stark verbreitert, besonders bei **17** und **58** trat das stark in Erscheinung. Während im Fall des Allylderivats nur die beiden Protonen am Allylrest in Nachbarschaft zum Stickstoff eine Verbreiterung aufweisen, sind im Falle des Cyclohexenyl sämtliche Linien des Moleküls stark verbreitert. Erst bei 80°C sind in allen Fällen aufgelöste Spektren erhältlich. Vermutlich bewirken die Umwandlung zum Keten-Acetal und die grosse TBDMS-Gruppe, dass das Molekül nicht ungehindert durchrotieren kann. Dies ist auf den grösseren Doppelbindungscharakter der Bindung zwischen dem Stickstoff und der Benzoylgruppe zurückzuführen, da nun die Konjugation mit der Propionylgruppe fehlt. Erst bei höheren Temperaturen ist die Rotation möglich. Diese Hinderung warf schliesslich bei der Interpretation der Spektren einige Probleme auf. Denn um bei 80°C messen zu können, wurde DMSO-d<sub>6</sub> verwendet. Das Wasser im DMSO bewirkte schliesslich bei

längerer Messdauer eine partielle Hydrolyse des Silylacetals, womit sich die Interpretation erschwerte. Aber durch Vergleiche mit den Spektren, die bei Raumtemperatur aufgenommen wurden, war schliesslich eine vollständige Interpretation möglich.

### 1.2.6.2. Substitution des HMPA durch DMPU

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurde das Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPA) durch *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-propylen-urea (DMPU) ersetzt. HMPA wird im Labor gerne eingesetzt, da es einzigartige Eigenschaften als dipolares, aprotisches Lösungsmittel aufweist [66]. Meist wird es als Kosolvens verwendet, beispielsweise in der Lithiumenolat-chemie, wo es die Selektivitäten bei der Enolatbildung günstig beeinflusst. HMPA steht aber leider im Verdacht, selbst bei den geringen Mengen, wie sie im Labor eingesetzt werden, ein enormes karzinogenes Potential zu besitzen. *Dieter Seebach* fand [66], dass HMPA durch das weniger toxische DMPU ersetzt werden kann, welches ähnliche Eigenschaften wie HMPA aufweist. Allerdings sei ein höherer Anteil des Kosolvens nötig, um die gleichen Effekte zu erzielen.

Anhand des *N,O*-Ketenacetals **3** wurde ausprobiert, wie unser System auf die Substitution reagiert. Hier zeigte sich, dass das HMPA ohne Probleme gegen das weniger giftige DMPU ausgetauscht werden kann. Die Ausbeute sank geringfügig um 2 Prozent auf 83 %, wobei das Isomerenverhältnis *E/Z* unverändert bei >100/1 lag. Bei allen weiteren Reaktionen, in denen ein Kosolvens nötig waren, wurde nun HMPA durch DMPU ersetzt.

### 1.2.6.3. Herstellung weiterer *N,O*-Ketenacetale

Weitere Ketenacetale, welche im weiteren Verlauf der Claisen-Umlagerungsversuche zum Einsatz kamen, wurden nach den vorher erwähnten Bedingungen hergestellt. Die Ausbeuten betragen 71 % für **62** und 64 % für **61** [80-82] (Abb. 31):

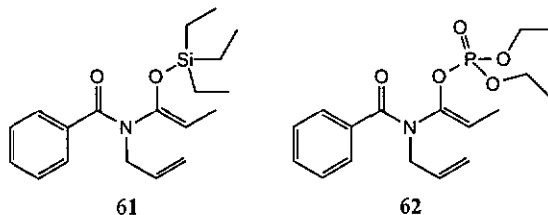
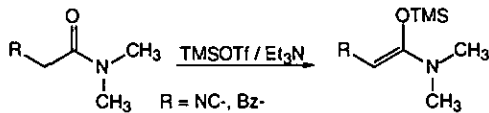


Abb. 31: Ketenacetale **61** und **62**

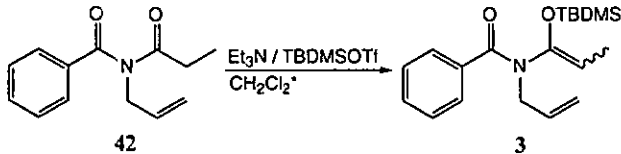
### 1.2.6.4. Darstellung der *N,O*-Ketenacetale mit $\text{Et}_3\text{N/TBDMSTf}$

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von *N,O*-Ketenacetalen liegt in der Anwendung eines weitaus reaktiveren Silylierungsreagenzes als TBDMSCl, dem TBDMS-trifluormethansulfonat. Dieses kann in Verbindung mit der Base Triethylamin in Dichloromethan als Lösungsmittel eingesetzt werden. *Simchen* testete die Reaktivitäten von Karbonsäureamiden bei diesen Reaktionsbedingungen [83]. Dabei fand er heraus, dass mit Triethylamin eine Deprotonierung nur möglich ist, wenn das Amid elektronenziehende Gruppen aufweist, ansonsten reiche die CH-Azidität nicht aus (Abb. 32).

Abb. 32: Deprotonierung mit  $\text{Et}_3\text{N}$ 

Ohne eine elektronenziehende Gruppe R musste LDA als Base eingesetzt werden. Über die *E/Z*-Selektivitäten gibt er leider keine Auskunft.

Hier hatten wir nun die Idee, ob es nicht möglich ist, unsere Imide auf diese Weise in die *N,O*-Ketenacetale umzuwandeln, da dies die Tieftemperaturreaktion ersparen würde. Anhand des *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamids (42) sollte dies getestet werden. Eine elektronenziehende Gruppe am Propionylrest weist dieses Molekül zwar nicht auf, dafür aber eine andere Besonderheit: anstelle einer Methylgruppe ist der Stickstoff durch eine Benzoylgruppe substituiert - und dies erhöht ebenfalls die  $\alpha$ -Azidität. In der Tat war es möglich, das *N,O*-Ketenacetal 3 mit  $\text{TBDMSOTf / Et}_3\text{N}$  herzustellen (Abb. 33).

Abb. 33: Darstellung des *N,O*-Ketenacetals 3

Die Selektivitäten drehten sich allerdings um. Anstelle des gewünschten *Z*-Isomeren wurde nun hauptsächlich das *E*-Isomer gebildet. Durch eine Variation der Temperatur war das Verhältnis der Isomeren aber nur geringfügig beeinflussbar (Tab. 8):

$T/^\circ\text{C}$	t/h	Ausbeute (%)	Verhältnis <i>E/Z</i>
40	1	63	2.3 : 1
r.t.	1	96	2.8 : 1
0	1.5	90	3.0 : 1
-30	20	94	4.5 : 1

Tab. 8: Veränderung der Selektivität durch Variation der Temperatur

Wie kam es zur Umkehrung der Selektivitäten? Die Erklärung hierfür liegt im Mechanismus der Reaktion. Bei der Herstellung der Ketenacetale mit LHMDS wird zunächst deprotoniert. Hierbei bildet sich nun das kinetisch bevorzugte *Z*-Enolat, bevor mit  $\text{TBDMSOTf}$  gequenchet wird. Somit bildet sich das *Z*-Ketenacetal. Im Fall von  $\text{Et}_3\text{N / TBDMSOTf}$  reagiert die Base zunächst mit dem  $\text{TBDMSOTf}$ , erst danach erfolgt die Deprotonierung (Abb. 34) [84].

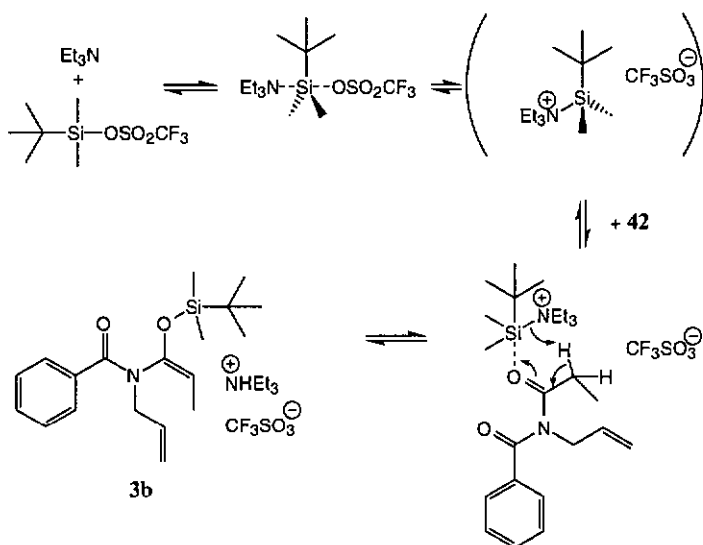


Abb. 34: Von *Simchen* vorgeschlagener Mechanismus für die Darstellung von **3**

*Simchen* geht davon aus, dass die Reaktion über einen pentakoordinierten Zwischenkomplex abläuft. Dieser ergibt dann über einen sechsgliedrigen Übergangszustand den Enolether [84]. Dieser Vorschlag deckt sich mit den von uns beobachteten Selektivitäten. Läuft die Reaktion über diesen sechsgliedrigen Zustand ab, so dreht sich die Methylgruppe bevorzugt in *E*-Position, um sterische Behinderungen zu vermeiden. Je niedriger die Temperatur, desto höher die Selektivität. Mit einem grösseren Substituenten (z.B. Isopropyl) anstelle der Methylgruppe dürfte die Selektivität noch mehr zu steigern sein

Mit dem *N*-Allyl-*N*-benzyl-propionamid **63**, worauf in späteren Kapitel noch eingegangen wird, wurde diese Reaktion ebenfalls getestet. Allerdings erwies sich dieses Amid als völlig unreaktiv, eben aufgrund der fehlenden elektronenziehenden Gruppe.

Die NMR-Spektren des (*E*)-*N*,*O*-Silylketenacetals **3b** wiesen einige Besonderheiten auf (Abb. 35):

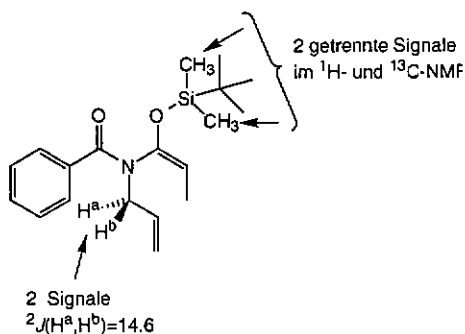


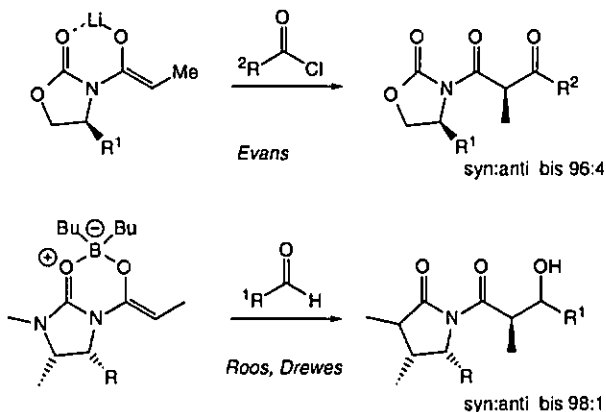
Abb. 35: Ketenacetal **3b**

Die beiden Protonen des Allylrests wiesen zwei getrennte Resonanzen auf und koppelten zudem untereinander. Zudem zeigten sie unterschiedliche Kopplungskonstanten mit den anderen Protonen des Allylrests. Auch die beiden Methylgruppen der TBDMS-Schutzgruppe zeigten zwei Resonanzen im  $^{13}\text{C}$ -NMR.

Blickt man auf die Struktur in **Abb. 35**, so ist dies nicht ersichtlich, da das Molekül kein chirales Zentrum oder sonstiges Chiralitätselement aufweist. Auch um Rotamere scheint es sich nicht zu handeln, da sonst auch das Kohlenstoffatom in Position 1 des Allylrests im  $^{13}\text{C}$ -NMR zwei Linien zeigen müsste. Zudem wäre es nicht logisch, dass genau nur diese Gruppen aufgespalten sind. Der Rest des Moleküls zeigt gut aufgelöste Linien.

Eine zweite Möglichkeit die Beobachtungen zu erklären wäre das Auftreten einer langsamen Stickstoffinversion. Betrachtet man das freie Elektronenpaar am Stickstoff als vierten Substituenten, so ist der Stickstoff ein asymmetrisches Zentrum. Das Problem ist aber, dass der Stickstoff in Ammoniak rund  $2 \cdot 10^{11}$  Inversionen pro Sekunde eingeht. Normalerweise sind Stickstoffatome in Amiden planar und es wird keine Inversion beobachtet. Für *N,O*-Ketenacetals sind uns keine Daten über die Stickstoffinversion bekannt und in unserer Serie haben wir keine weiteren Hinweise erhalten.

Eine andere Möglichkeit liegt in der Existenz eines an sich chiralen Moleküls. Ein Molekül, welches nicht mit seinem Spiegelbild in Deckung gebracht werden kann, ist auch in Abwesenheit eines asymmetrischen Zentrums chiral. Allerdings ist das Ketenacetal **3b** nicht chiral. Ein einfaches Drehen an Einfachbindungen nützt nichts. Die Lösung des Problems könnte in der Literatur schon aufgezeigt worden sein, wenngleich in einem anderen Zusammenhang (**Abb. 36**):



**Abb. 36:** Chelatierte Enolate von *Evans* und *Roos/Drewes*

*Evans* benutzte *Z*-Lithium-enolate, um stereoselektiv zu acylieren [85]. *Roos* und *Drewes* führten stereoselektive Aldol-Reaktionen mit Bor-Enolaten durch [86]. In beiden Fällen war die Chelaterung für die Selektivitäten verantwortlich. Denn ohne das Chelat wäre der Rest frei drehbar, womit eine stereochemische Kontrolle schwierig erklärbar wäre. Aufgrund der ermittelten Selektivitäten ist davon auszugehen, dass die Chelate eine recht hohe Stabilität aufweisen.

Mit Silizium sind solche Chelate nicht isoliert worden. Allerdings finden Substitutionsreaktionen an Silikaten bekannterweise über penta- oder hexakoordinierte Intermediate statt [87]. Das Silizium wäre in Anwesenheit eines Donors durchaus in der Lage zu koordinieren. Somit könnte das gesamte Molekül chiral werden (**Abb. 37**):



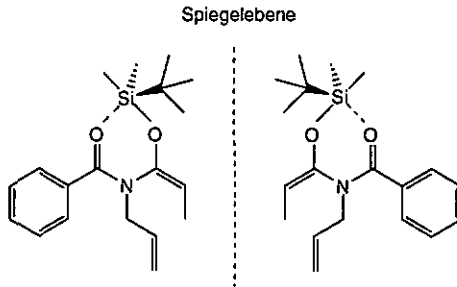


Abb. 37: Chelatisierung mit Silizium ?

Die beiden Moleküle in Abb. 37 sind unter der Bedingung Enantiomere, wenn eine Methylgruppe axial steht und eine Methylgruppe sich in der Ebene der trigonalen Bipyramide mit der *tert*-Butylgruppe befindet. Unter diesen Voraussetzungen wären die Bindungslängen zu den Methylgruppen nicht identisch, womit die Symmetrie gebrochen wäre. Nun können die beiden Moleküle nicht mehr durch Drehen zur Deckung gebracht werden. Anders sähe die Sache aus, wenn die *t*-Butylgruppe axial steht. Dann wären beide Methylgruppen identisch und das Molekül nicht chiral. Leider war es nicht möglich, eine Röntgenstruktur zu erhalten.

## 1.2.7. Thermische aza-Claisen Umlagerungen der *N,O*-Ketenacetale

### 1.2.7.1. Thermische Umlagerung des *N*-Allyl-ketenacetals 3

Voraus zu erwähnen ist, dass die Versuche auf dem Gebiet der thermischen Umlagerung unserer Silyl-ketenacetale unter dem Aspekt erfolgten, zunächst einmal generell zu zeigen, ob die Umlagerung mit derartigen Verbindungen möglich ist. Weiter wurden die folgenden Reaktionen unter dem Aspekt durchgeführt, dass die aza-Claisen Umlagerung den zweiten Schritt einer geplanten Tandemreaktion Diels-Alder / aza-Claisen Umlagerung darstellt. Aus diesem Grunde war es von Interesse, die TBDMS-Silylacetale und nicht die *in situ* hergestellten Enolate zu untersuchen.

Als erstes Silyl-ketenacetal wurde das *N*-Allyl-ketenacetal 3 auf eine mögliche aza-Claisen Umlagerung untersucht.

In mehreren Vorversuchen mussten zunächst die geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden. Als Lösungsmittel wurden Ethylenglykol, Dekalin und *p*-Cresol untersucht. Diese wurden der hohen Siedetemperatur wegen ausgewählt, damit für die Versuche genügend Spielraum blieb. Ethylenglykol siedet bei 195-197°C, Dekalin bei 189-191°C und *p*-Cresol bei 201.9°C. Drei kleine Proben des Silyl-ketenacetals 3 wurden jeweils mit 200  $\mu$ l der drei Lösungsmittel versetzt und jeweils eine Stunde auf 100°C, 150°C und 180°C erhitzt. Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt. *p*-Cresol schied schon gleich zu Beginn als Lösungsmittel aus, da es den gleichen  $R_f$ -Wert besitzt wie das erwartete Produkt. In Ethylenglykol war die Ausgangssubstanz nach einer Stunde 150°C verschwunden, allerdings waren auf dem DC keine neuen Produkte erkennbar. Mit Dekalin zeigte sich die Ausgangssubstanz stabil, ausserdem bildete sich bei ca. 150°C ein neues Produkt.

Im folgenden Versuch wurde der Temperaturbereich ermittelt, indem die Reaktion mit befriedigender Geschwindigkeit abläuft. Zu diesem Zweck wurde eine Reaktionsmischung zunächst eine Stunde bei 100°C erhitzt. Da keine Umsetzung beobachtet wurde, wurde die Temperatur auf 120°C erhöht. Hier bildeten sich winzige Spuren Produkt. Bei 130°C verstärkte sich der DC-Fleck für das potentielle Produkt etwas schneller. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde beschlossen, die Umlagerungsreaktionen in getrocknetem Dekalin und einem Temperaturbereich von 133-140°C durchzuführen (Abb. 38):

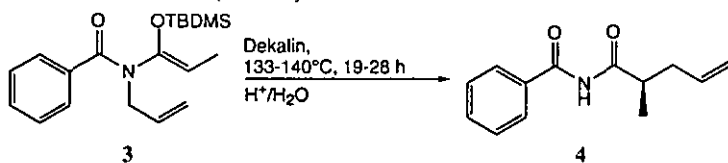


Abb. 38: Aza-Claisen Umlagerung des Silyl-ketenacetals 3

Die Ausbeuten der Reaktionen waren entgegen den ersten Erwartungen überraschend gering. Über 36 Prozent des gewünschten Umlagerungsprodukts 3 konnten nicht isoliert werden. Als Nebenprodukt fielen konstant 9 Prozent des *N*-Allyl-benzamids (43) an. Die Produktausbeute schwankte nur im experimentellen Rahmen. Zunächst wurde vermutet, dass die Art der Aufarbeitung und Hydrolyse des zunächst gebildeten umgelagerten Silylacetals der Grund für die geringe Ausbeute ist. Doch egal wie die Aufarbeitung durchgeführt wurde, ob durch Direktauftragung des Reaktionsgemischs auf eine Silicasäule, durch Umsetzung mit TBAF oder durch Extraktion mit wässriger Schwefelsäure, die Ausbeuten blieben gleich. Auch die Temperatur hatte im Bereich zwischen 133°C und 140°C keinen wesentlichen Einfluss (Tab. 9):

T/°C	t/h	Aufarbeitung	Ausbeute 3 (%)	Ausbeute 43 (%)
133	19	direkt SiO <sub>2</sub>	26	nb
135	18	direkt SiO <sub>2</sub>	36	nb
138	24	(n-Bu) <sub>4</sub> NBr·3H <sub>2</sub> O	32	10
138	28	(n-Bu) <sub>4</sub> NBr·3H <sub>2</sub> O	31	9
138	28	wässrige Extraktion	28	9
140	28	Extr. mit wässr. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	36	9

Tab. 9: Variation der Aufarbeitungsbedingungen

Es scheint, als ob die Ausbeute der thermischen Umlagerung der TBDMS-Acetale des *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamids (**42**) nicht über die 40 Prozentmarke zu steigern ist. Wo die restlichen 50 Prozent sind, ist nicht ganz klar. Es finden sich weder Ausgangsprodukt **3** noch nennenswerte Mengen Hydrolyseprodukt Imid **42**. Auf dem DC sind viele kleinere Spots vorhanden, die sich über den gesamten *R<sub>F</sub>*-Bereich erstrecken und somit nicht analysiert werden konnten. Möglicherweise sind sie für den Verlust der restlichen 50 Prozent verantwortlich. Oder aber es werden im Verlaufe der Reaktion grössere Mengen Silyl-ketenacetal **3** völlig zerstört. Allerdings wurden weder ölige Rückstände noch polymeres Material festgestellt. Ein aufgenommenes <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach der Extraktion zeigte eine grosse Reihe von Signalen, welche aber nicht zugeordnet werden konnten.

Wie kann es zu der recht konstanten Menge an *N*-Allyl-benzamid **43** kommen? Eine Hydrolyse durch feuchtes Ausgangsprodukt kann praktisch ausgeschlossen werden. Selbst wenn Wasser mit in das System geschleppt worden ist erklärt dies nicht die hohen Mengen an Amid **43** (vgl. auch folgendes Kapitel). Vielmehr ist eine Zersetzung durch Pyrolyse wahrscheinlich, wie sie bereits von *Coates* anhand einer thermischen silatropischen Umlagerung gezeigt wurde [88]. Aufgrund der hohen Reaktionstemperaturen und der langen Reaktionsdauer ist folgendes Pyrolyseschema denkbar (Abb. 39)

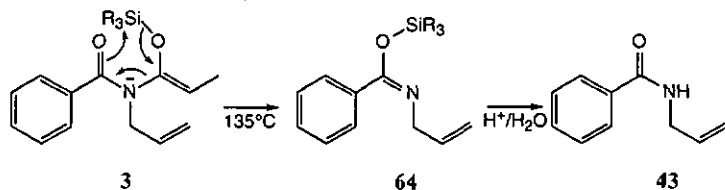


Abb. 39: Pyrolyse des Ketenacetals

Hierbei wird zunächst **64** gebildet, welches bei der Aufarbeitung ins Benzamid **43** hydrolysiert wird und somit nicht nachgewiesen werden kann. Der hohe Nebenproduktanteil beim cyclohexenylsubstituierten Ketenacetal **17** im folgenden Kapitel spricht für diesen Mechanismus. Denn durch die noch höheren Temperaturen wird die Pyrolyse weiter gefördert.

### 1.2.7.2. Thermische Umlagerung des *N*-Cyclohexenyl-silylketenacetal **17**

Die aza-Claisen Umlagerung von **17** wurde analog den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Das Cyclohexenyl-ketenacetal ist insofern von Interesse, da es als Modell dem geplanten Tandem-Zwischenprodukt am nächsten kommt und von den sterischen Eigenschaften her dieses am besten simuliert. Insgesamt wurden zwei Ansätze gemacht, einer im

Milligrammassstab von *Stefan Bieri* im Rahmen seines Fortgeschrittenen-praktikums und einer im Grammassstab von mir. Es zeigte sich, dass diese Umlagerung noch schwieriger abläuft als die dem allylsubstituierten Ketenacetal, was aber aufgrund der Ergebnisse von *Itó* [39-44] und *Kurth* [32-35] nicht sehr erstaunt. Erstaunlicher aber war, dass nebenbei eine zweite Reaktion abläuft (Abb. 40):

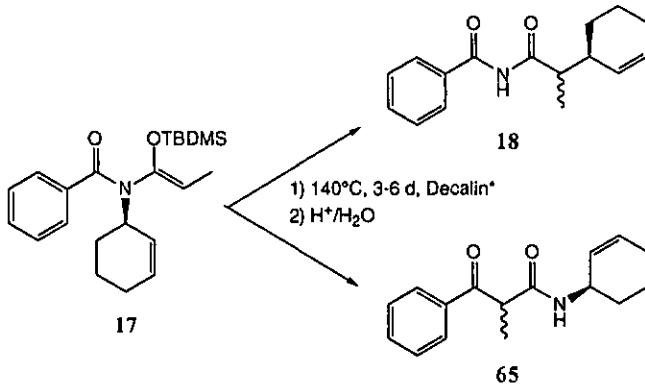


Abb. 40: Versuch zur aza-Claisen Umlagerung von 17

Nach drei bzw. sechs Tagen konnten die Reaktionsprodukte in folgenden Mengen isoliert werden (Tab. 10):

T/°C	t/d	Produkt 18 (%)	Produkt 65 (%)	Imid 55 (%)	Amid 44 (%)
140	3	17	7	4	28
140	6	11	10	nb	30

Tab. 10: Ergebnisse der thermischen Umsetzung von 17

Aus Tab. 10 ist ersichtlich, dass die Produktzusammensetzung nur unwesentlich mit der Reaktionsdauer variiert. Insgesamt wurden 56 % des eingesetzten Materials wiedergefunden, 30 Prozent davon immerhin als Hydrolyseprodukt zum Amid 44. Produkt 18 als auch Produkt 65 erwiesen sich als Diastereomerenmische. Die Verhältnisse wurden anhand der Integrale in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ermittelt. Das Verhältnis der Diastereomeren bei 18 ist beinahe 1:1, nämlich 51:49. Bei Produkt 65 sind es 45:55. Dass es sich um Rotamere handelt, ist ausgeschlossen. Mit beiden Produkten wurden Hochtemperatur-NMR bei 110°C durchgeführt, was zu keiner Veränderung führte.

Nun stellten sich zwei Fragen:

- warum ist das Diastereomerenverhältnis bei Produkt 18 so schlecht?
- wie kommt es zum Produkt 65?

Die folgenden Hypothesen sind mögliche Antworten auf die beiden Fragen:

- noch vor der Umlagerung findet eine Isomerisierung der Doppelbindung von Z zu einem Z/E-Gemisch statt
- die Sessel/Boot-Selektivität ist bei dieser Reaktion nicht ausreichend
- am C<sub>α</sub> findet nachträglich eine Epimerisierung statt

Die erste Möglichkeit ist aufgrund der Resultate von *Itô* [40] und *Kurth* [32,33] unwahrscheinlich. Denn *Itô* zeigt, dass die Enolatbildung als auch die Umlagerung vergleichbarer Substrate selektiv ablaufen. *Kurth* kommt zu den gleichen Ergebnissen. In Analogie zu den Ergebnissen von *Itô* und *Kurth* ist auch Punkt 2 unwahrscheinlich. Auch bei anderen Umlagerungsreaktionen hat sich gezeigt, dass diese prinzipiell selektiv ablaufen [10,25].

Wahrscheinlicher ist eher die nachträgliche Epimerisierung an  $C_{\alpha}$  aufgrund der langen Reaktionszeit, was auch *Kurth* mit seinen 1-Acyl-2-vinyl piperidinen beobachtet hat, wenn die Verbindung phenylsubstituiert ist oder wenn Lewis-Säuren anwesend sind. Auch *Itô* beobachtete bei längeren Reaktionszeiten geringere Selektivitäten [39]. Welche nun genau die Auslöser der Epimerisierung sind, ist nicht klar. Allerdings scheint die  $C_{\alpha}$ -Epimerisierung am wahrscheinlichsten zu sein, weil sie auch das Diastereomerenverhältnis von nahezu 1:1 erklärt.

Die Diastereoselektivität dieser Umlagerung zu verbessern dürfte schwierig sein. Denn die Reaktion läuft sehr langsam ab, so dass die gebildeten Produkte immer genügend Zeit haben dürften, zu epimerisieren, während noch nicht alles Edukt reagiert hat.

Die Bildung von Produkt 6 ist einfacher zu erklären. Hier handelt es sich um eine Acylierung des Silylacetals am Benzoylrest, welche als Konkurrenzreaktion zur aza-Claisen Umlagerung auftritt. Da die Reaktion intramolekular ist, ist es wahrscheinlich, dass sie über einen zwitterionischen Vierring mit anschließendem C-N-Bindungsbruch abläuft, wonach Isomerisierung der Doppelbindung und anschließende Hydrolyse folgen. Diese Nebenreaktion ist die Folge der Wahl der Benzoylgruppe am Stickstoff. So schön handhabbar und stabil die Imide und die Silylacetale mit dieser Gruppe sind, so zeigt sich ein Nachteil dieses Substituenten.

### 1.2.7.3. Thermische Umlagerungen weiterer *N,O*-Ketenacetale

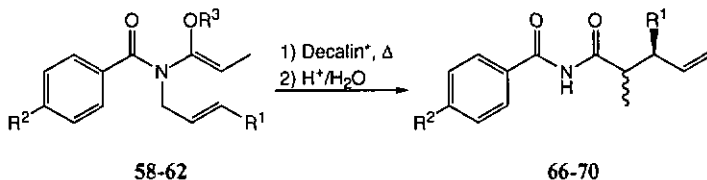


Abb. 41: Aza-Claisen Umlagerungen der *N,O*-Ketenacetale 66-70

Nach den Ergebnissen mit den *N*-Allyl- und *N*-Cyclohexenyl-substituierten Ketenacetalen wurde das Verhalten des Systems auf verschiedene Substitutionsmuster untersucht (Tab. 11):

Ketenacetal	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T/°C	t/h	Produkt	Ausbeute (%)
58	CH <sub>3</sub>	H	TBDMS	135	4d	68	13
59	H	CH <sub>3</sub>	TBDMS	135	40	66	49
60	H	OCH <sub>3</sub>	TBDMS	135	30	67	41
61	H	H	TES	135	21	69	40
62	H	H	P(O)(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	153	18	70	7 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> des weiteren wurden 12% des Hydrolyseprodukts 43 isoliert

Tab. 11: Thermische Umlagerungen weiterer Ketenacetale

Die beiden am Benzoylrest substituierten Ketenacetale **59** und **60** lagerten mit geringfügig höheren Ausbeuten um als das unsubstituierte Ketenacetal **3**. Zunächst wurde das *para*-methyl-substituierte Derivat umgelagert, wobei 49 % des gewünschten Umlagerungsprodukts isoliert werden konnten. Wir kamen danach zu dem Schluss, dass es an dem leicht aktivierenden und damit vielleicht stabilisierenden Substituenten [**59**] liegen muss. Um dies nachzuprüfen, wurde das *para*-Methoxy-substituierte Derivat hergestellt. Rein theoretisch müsste dieser Substituent eine weitaus höhere aktivierende und stabilisierende Wirkung haben. Doch nach Aufarbeitung der Reaktion konnten nur 41 Prozent Umlagerungsprodukt **4** isoliert erhalten werden.

Das *N*-Crotyl-*N,O*-ketenacetal **58** weist ein ähnlich schlechtes Umlagerungsverhalten auf wie das cyclohexenylsubstituierte **17**. Die Ausbeute liegt mit 13 Prozent in der gleichen Größenordnung. Ein intramolekulares Acylierungsprodukt wurde allerdings nicht isoliert. In der Literatur finden sich Beispiele, wo crotylsubstituierte Ketenacetale ohne Probleme umgesetzt werden konnten [39,41,43]. Es scheint, dass die zusätzliche Methylgruppe einen nur geringfügig zusätzlichen Energiebedarf für die Umlagerung mit sich bringt. Dies wirkt sich aber bei unserem System, welches sich gerade an der Stabilitätsgrenze befindet, äusserst negativ aus.

Auch war es von Interesse abzuklären, was eine Variation der Sauerstoff-Schutzgruppe mit sich bringt. Beim Austausch der TBDMS-Schutzgruppe gegen eine Triethylsilylgruppe gab es keine nennenswerte Ausbeutensteigerung. Mit 40 Prozent Ausbeute wurden lediglich 4 Prozent mehr Umlagerungsprodukt **4** isoliert.

Die Idee der Anwendung einer Phosphorsäureester-Schutzgruppe bestand darin, die Stabilität der Ausgangsverbindung zu erhöhen. Jedoch reagierte das Ketenacetal **62** erst bei 153°C, womit nur 7 Prozent Umlagerungsprodukt **4** erhalten wurden.

#### 1.2.7.4. Additive für die Umlagerungsreaktion

Um die Ausbeuten der Umlagerungsreaktionen zu erhöhen wurden zwei Additive ausprobiert. Das erste Additiv war die Base  $K_2CO_3$ . Die Idee hierbei war, während der Umlagerung eventuell gebildete Säuren zu neutralisieren, bevor diese die Ausgangsprodukte angreifen können. *Isobe* konnte mit 20 Prozent  $K_2CO_3$ -Zugabe zur Umlagerung eines Allyl-imidates die Ausbeute um über 20 Prozent steigern [89]. Wir führten einen Umlagerungsversuch in Anwesenheit von 20 Prozent Base durch, konnten aber schlussendlich nur 23 Prozent Umlagerungsprodukt isolieren.

Eine andere Möglichkeit wurde im Zusatz von Tetrabutylammonium-(triphenylsilyl)-difluorosilikat (TBAT) gesehen (Abb. 42):

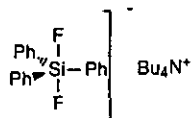


Abb. 42: TBAT

Bei TBAT handelt es sich um ein Äquivalent zu TBAF (Tetrabutylammonium-fluorid), welches als Fluoridquelle für die Entschützung von Silylenolethern eingesetzt wird. TBAF hat allerdings die Eigenschaft, immer ein paar Äquivalente Wasser aufzuweisen, was sofort zur vollständigen Hydrolyse führt. *Philip Deshong* entwickelte TBAF, welches wasserfrei, nicht hygroskopisch und löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln ist [90,91]. Der Gedanke lag darin, der Reaktionsmischung das TBAF zuzumischen, um *in situ* das Molekül zu entschützen, es aber nicht zu hydrolysieren. Nach den Ergebnissen von *Itô* lagern freie Enolate leichter um als die geschützten *N,O*-Ketenacetale [39]. Gelingen dies, so müsste rein theoretisch die Umlagerung leichter ablaufen und damit die Ausbeute steigen.

Ein erster Versuch wurde in Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Während einer Nacht wurde bei 110°C gerührt, mit einem Äquivalent TBAF als Zusatz. Allerdings waren die 110°C nicht ausreichend, so dass nur 7 Prozent Produkt isoliert wurden. Bei einem weiteren Versuch wurde wieder Dekalin als Lösungsmittel verwendet. Während zwei Stunden wurde auf 138°C erhitzt. Diesmal wurde kein Umlagerungsprodukt festgestellt. Dafür jedoch 5 Prozent des intramolekularen Acylierungsprodukts 71 und 57 Prozent des Hydrolyseprodukts *N*-Allylbenzamid 43.

## 1.2.8. Aza-Claisen Umlagerungen mit Lewis-Säure-Katalyse?

### 1.2.8.1. Einleitung

Aza-Cope Umlagerungen laufen unkatalysiert bei rund 250°C ab [92], was bei instabilen Ausgangssubstanzen und funktionellen Gruppen hinderlich sein kann. Um die Umlagerungstemperatur zu senken, kann man beispielsweise die Elektronendichte im sechsgliedrigen Übergangszustand erhöhen, wie die Ergebnisse von *Kurth* oder *Itô* belegen [33-35,39-44,93]. Dies kann geschehen durch Erhöhung der Elektronendichte am Enaminteil, beispielsweise durch *N*-Allylketen-*N,O*-acetale (*Kurth*) oder durch *N*-Allylamid-enolate (*Itô*). *Kurth* senkte die Umlagerungstemperatur auf 150°C ab, *Itô* auf 135°C. Analog dazu lief die Umlagerung unserer *N,O*-Ketenacetale bei ca. 135°C ab.

Eine Katalysiermöglichkeit für aza-Claisen Umlagerungen ist bislang nicht beschrieben. Während es für die normalen Cope und Claisen Umlagerungen eine breite Auswahl an Katalysiermöglichkeiten gibt, findet sich für die aza-Claisen Umlagerung in einem ausführlichen Review von *Lutz* [94] keine. Für die aza-Cope Umlagerung ist gerade einmal eine katalytische Möglichkeit beschrieben, die der Katalyse mit Elektrophilen. Während mit *N,O*-Acetalen die Elektronendichte im sechsgliedrigen Übergangszustand erhöht wird, beschleunigt die Zugabe von Elektrophilen die Umlagerung durch Bildung eines quaternären Stickstoffzentrums, also einem kationischen Zwischenprodukt [92,95,96]. Die Elektronendichte am Stickstoffatom wird gesenkt, die Umlagerung ist "charge-accelerated", ladungs-induziert. Dadurch wird der Bindungsbruch am Stickstoff erleichtert. Am folgenden Beispiel der Umlagerung eines Anilin-Derivats wurde die Reaktionstemperatur von 250°C auf 150°C abgesenkt [92] (Abb. 43):

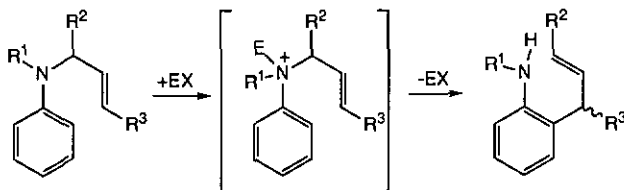


Abb. 43: Katalyse durch "charge-acceleration"

Als Elektrophil können Brønstedtsäuren verwendet werden [97]. Häufiger benutzt werden allerdings Lewis-Säuren. *Stille* hat anhand von 3-aza-Cope Umlagerungen einige Lewis-Säuren untersucht [92,98-100]. Hierbei erwiesen sich ZnCl<sub>2</sub> und Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub> als am geeignetsten [97,98]. Weniger aktiv aber dennoch reaktionsbeschleunigend waren AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub> und TiCl<sub>4</sub> [101]. Die noch stärkere Lewis-Säure ClAlMe<sub>2</sub> senkte gar die Reaktionstemperatur von 250°C auf 50°C ab. Ein weiterer Vorteil von Lewis-Säuren ist die Möglichkeit, Umlagerungen auch asymmetrisch zu katalysieren, sofern die strukturellen Bedingungen erfüllt sind. *Taguchi* hat kürzlich eine asymmetrische Claisen-Umlagerung von Difluorovinyl-allylethern publiziert [102,103]. Hierbei

verwendete er chirale Derivate von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Bedingung für eine erfolgreiche Katalyse ist hier allerdings eine phenolische Hydroxygruppe (Abb. 44):

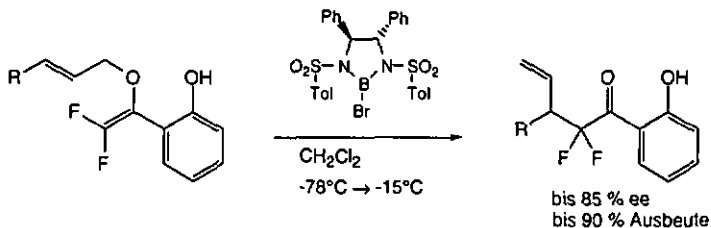


Abb. 44: Enantioselektive Claisen-Umlagerung

Nachdem in unseren Verbindungen die Umlagerungstemperatur in Anlehnung an *Kurth* und *Itô* durch Erhöhung der Elektronendichte im sechsgliedrigen Übergangszustand bereits gesenkt wurde, sollte versucht werden, diese durch Anwendung von Lewis-Säuren nochmals abzusenken. Im Fall der *N,O*-Silylketenacetale ist eine Erniedrigung der Elektronendichte am Stickstoff durch direkte Komplexierung mit einer Lewis-Säure elektronisch erschwert. Hier ist die Benzoylgruppe zu anspruchsvoll. Zudem sollte es eine Konkurrenz zwischen dem Stickstoff- und dem Sauerstoffatom um die Lewis-Säure geben. Die Idee war nun, den Stickstoff über die Benzoylgruppe zu aktivieren, da eine Lewis-Säure sicherlich mit der Carbonylgruppe komplexieren sollte. Dies würde sich dann auch auf das Stickstoffzentrum auswirken (Abb. 45):

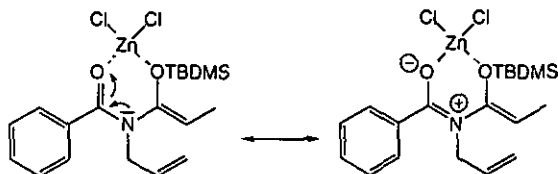


Abb. 45: Aktivierung via Komplexierung der Carbonylgruppe

### 1.2.8.2. Katalyseversuche mit gewöhnlichen Lewis-Säuren

Als erste Lewis-Säure wurde Zinkchlorid auf einen möglichen Katalyseeffekt untersucht. Hierbei wurden nach den optimierten Bedingungen von *Stille* [100] 0.7 Äquivalente Zinkchlorid mit *N*-Allyl-silylacetal **3** in Toluol zur Reaktion gebracht. Bei 85°C bildete sich laut DC ein neues Produkt. Doch eine befriedigende Aufarbeitung des Reaktionsgemischs gelang zunächst nicht, es konnten keine nennenswerten Mengen Produkt isoliert werden. Auffällig war, dass sich das Rohgemisch nach Auftragung auf eine Silikagelsäule dunkel verfärbte. Dies brachte uns auf die Idee, dass möglicherweise Zinkchlorid trotz wässriger Extraktion im Rohprodukt verblieb und die Zersetzung des gebildeten Produkts katalysierte.

Um dies zu verhindern wurde der Reaktionsmischung nach beendeter Reaktion ein Überschuss an TMEDA zugespritzt, wobei sich ein kräftiger Niederschlag des TMEDA-Zinkkomplexes bildete. Nach wässriger Extraktion und anschließender Flashchromatographie konnten so schliesslich Produkte isoliert werden. Doch die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, dass es sich nicht um das gewünschte Umlagerungsprodukt handelte (Abb. 46):



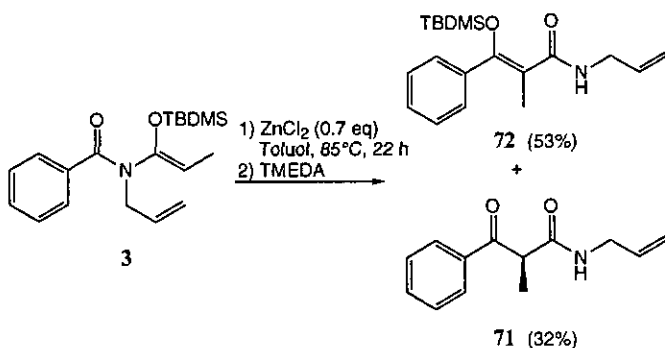


Abb. 46: Lewis Säure-Katalyse mit Zink(II)chlorid

Vielmehr lief eine uns schon bekannte Reaktion ab, die Acylierung. Wie es scheint, wurde die Acylierungstemperatur durch den Einsatz der Lewis-Säure Zinkchlorid auf  $85^\circ\text{C}$  gesenkt und liegt nun unter der für die aza-Claisen Umlagerung. Produkt 72 ist hierbei das noch nicht hydrolysierte Acylierungsprodukt, Produkt 71 das bereits hydrolysierte. Zusammen ergeben sie eine Acylierungsgesamtausbeute von 85 %. Weitere Produkte wurden nicht isoliert. Die Existenz des silylierten Acylierungsprodukts 72 wurde anhand folgender spektroskopischer Daten bewiesen: im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum findet sich das Carbonyl-Kohlenstoff bei 168.1 ppm. Dies ist typisch für Amide. Ein Keton sollte bei rund 200 ppm sein. Beim NOESY-Spektrum findet sich ein Crosspeak zwischen der Methylgruppe und den Aromatenprotonen. Dies ist nur möglich, wenn die beiden Gruppen cis stehen. Zwischen den TBDMS-Protonen und der  $\text{CH}_3$ -Gruppe finden sich keine Crosspeaks.

Mit Zinkbromid lief die Acylierungsreaktion bereits bei  $75^\circ\text{C}$  ab. Mit normaler TMEDA/wässriger Aufarbeitung wurden 15 % Produkt 71 und 50 % Produkt 72 isoliert. Nachdem das Reaktionsgemisch nach der TMEDA-Zugabe mit 5M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  extrahiert wurde, liessen sich direkt 65 % Produkt 71 isolieren. Hier stellt sich die Frage, wie nun die intramolekulare Acylierung genau abläuft, da die Bildungsmechanismen von Produkt 71 und 72 nicht sofort ersichtlich sind. Ein Vorschlag für den Mechanismus sieht folgendermassen aus (Abb. 47):

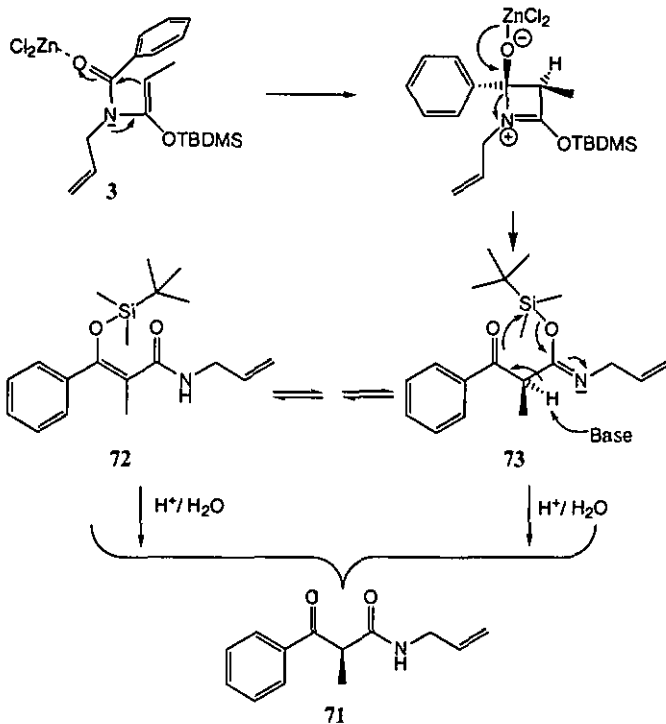


Abb. 47: Vorschlag zum Mechanismus der intramolekularen

Hierbei komplexiert das Ketenacetal **3** mit dem Zinkhalogenid, so dass der intramolekulare Angriff des Ketenacetals an der Carbonylgruppe erfolgen kann, womit ein Lactam gebildet wird. Anschliessend erfolgt die Ringöffnung. Dieses kann nun direkt hydrolysiert werden. Aufgrund der hohen Temperaturen und der Reaktionsdauer stellt sich vermutlich ein Gleichgewicht zwischen **72** und **73** ein [88], welches jedoch sehr stark auf die linke Seite verschoben zu sein scheint. Im Falle der normalen Reaktionsaufarbeitung ohne die Anwendung einer starken Säure kann **72** direkt isoliert werden, während **73** bereits während der wässrigen Extraktion oder auf der Silikagelsäule hydrolysiert wird. Wird mit einer starken Säure aufgearbeitet, so werden beide Produkte zum Amid **71** hydrolysiert. Rein prinzipiell ist auch ein intermolekularer Mechanismus denkbar.

Neben den Zinkhalogeniden wurden weitere Lewis Säuren auf ihren Katalyseeffekt untersucht. Titanatetrachlorid führte mit 0.1 Äquivalenten Katalysator nach 16 Stunden bei  $85^\circ\text{C}$  zu 13% Acylierungsprodukt **71**, während der Rest unumgesetzt blieb.  $(\text{Cp})_2\text{ZrCl}_2$  zeigt bei  $110^\circ\text{C}$  keinen Katalyseeffekt, ebenso Aluminium(III)chlorid. Auch mit  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  konnte kein Produkt isoliert werden.

Die Lewis-Säure  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  brachte nach drei Tagen bei  $110^\circ\text{C}$  13% Acylierungsprodukt **71**, 12% Umlagerungsprodukt **4**, 41% Imid **42** und 23% Amid **43**. Hier wurden sowohl Umlagerungs- als auch Acylierungsprodukt gebildet. Allerdings ist die Bildung des Umlagerungsprodukts wohl kaum auf die Lewis-Säure zurückzuführen. Vielmehr entspringt das Umlagerungsprodukt der langsamen thermischen Reaktion, während das Acylierungsprodukt auf den Katalyseeffekt des  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zurückzuführen ist.

Wie die beschriebenen Ergebnisse zeigen, sind Lewis-Säuren mit unserem System für eine Katalyse der Umlagerung ungeeignet. Geplant war, über den Carbonylsauerstoff den Stickstoff positiv zu aktivieren mit dem Ziel, den Bindungsbruch am Stickstoff zu vereinfachen. Leider wurde aber die Konkurrenzreaktion intramolekulare Acylierung stärker begünstigt als die aza-Claisen Umlagerung.

### 1.2.8.3. Aufklärung des Mechanismus der intramolekularen Acylierung

Um den Acylierungsmechanismus herauszufinden wurden die beiden Silylacetale **58** und **59** synthetisiert, damit ein Crossover-Experiment durchgeführt werden konnte. Silylacetal **58** weist eine zusätzliche Methylgruppe am Allylrest auf, Silylacetal **59** eine zusätzliche Methylgruppe am Benzoylrest. Falls die Acylierung intermolekular abläuft, so müssten sich vier Produkte bilden, läuft sie intramolekular ab, so nur deren zwei (Abb. 48):

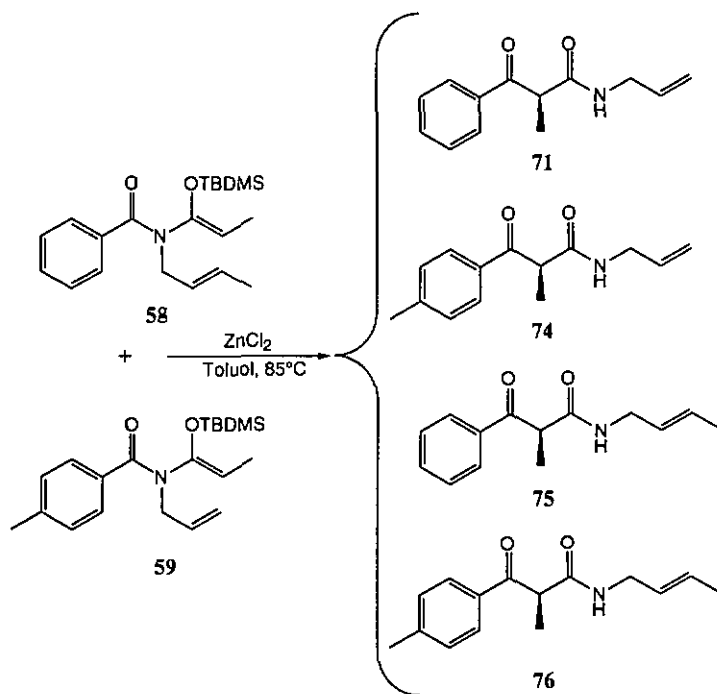
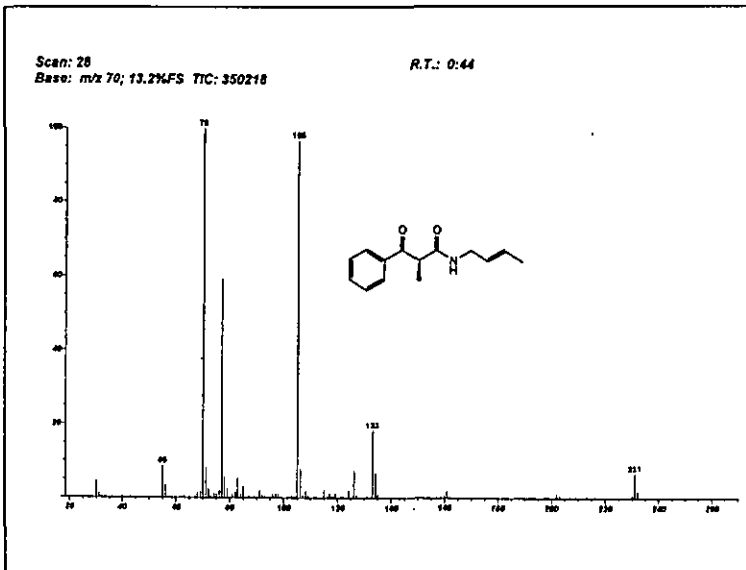
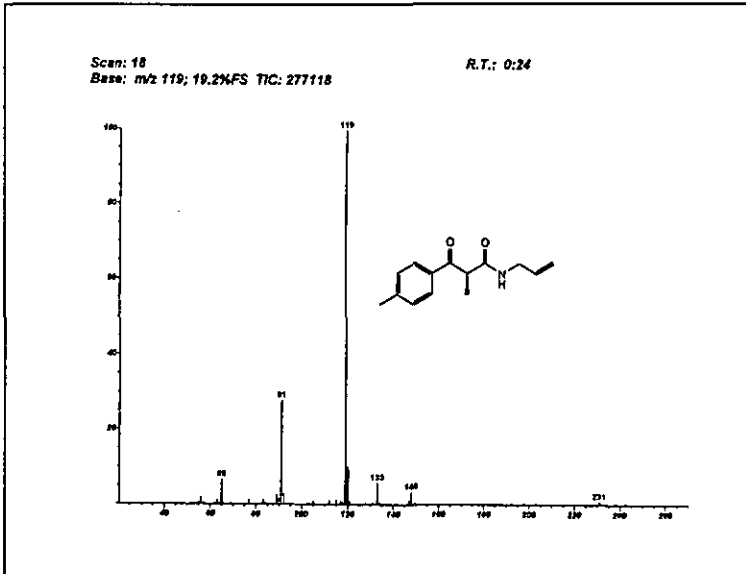


Abb. 48: Mögliche Produkte des Crossover-Experiments

Die Acylierungsreaktion mit purem Silylacetal **58** lief in 84 %iger Ausbeute ab, die mit Silylacetal **59** in 61 %. Das Crossover-Experiment führte zu insgesamt 70 % Produkt. Die Analyse des Crossover-Experiments wurde anhand der MS- und NMR-Daten durchgeführt. Anhand der MS-Spektren wurden keine Crossover-Produkte **71** und **76** gefunden. Die reinen Acylierungsprodukte **74** und **75** weisen ein einheitliches  $M^+$  von  $m/z$  231 auf. Würden beim

Cross-Over Experiment auch die beiden Produkte 71 und 76 gebildet, so müsste das Massenspektrum des Cross-Over Experiments auch jeweils einen Peak bei  $m/z$  216 und bei  $m/z$  246 aufweisen. Dies war aber nicht der Fall (Abb. 49). Die Acylierung fand also intramolekular statt.



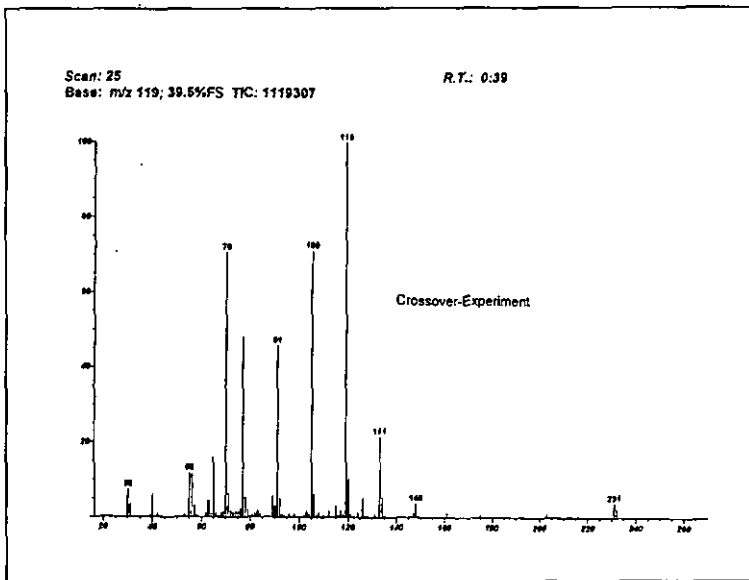


Abb. 49: MS-Spektren der reinen Substanzen 74, 75 und des Cross-Over-Experiments.

#### 1.2.8.4. Katalyseversuche mit sterisch anspruchsvollen Lewis-Säuren:

Aufgrund obiger Ergebnisse mit dem Katalysator Zink(II)-chlorid erschien ein von Yamamoto entwickelter Katalysator interessant, das ATPH (Aluminium-tris(2,6-diphenylphenoxyd) (Abb. 50):

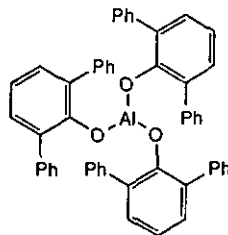


Abb. 50: ATPH

Diese Organo-Aluminium-Verbindung weist zusätzlich zu ihrer normalen Lewis-Säure-Aktivität noch ein spezielles Potential zur molekularen Erkennung der Carbonylgruppen auf. Diese wird sterisch effizient blockiert, womit stereo-, regio- und chemoselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bildende Reaktionen möglich sind [104,105]. Dies wird anhand der 1,4-Addition von Nucleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen deutlich (Abb. 51):

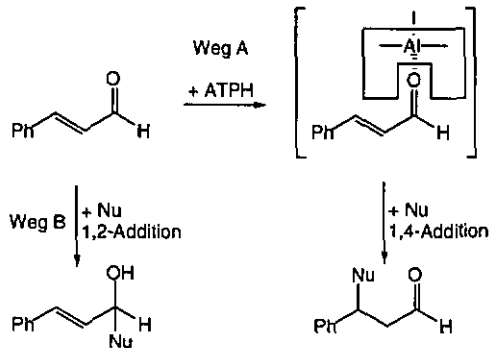


Abb. 51: Carbonyl-Abschirmung in Gegenwart von ATPH

Unter Verwendung von normalen Lewis-Säuren gibt es eine Konkurrenz zwischen der gewünschten 1,4-Addition und der unerwünschten 1,2-Addition. Wird nun ATPH zugegeben, so kann die 1,2-Addition praktisch vollständig unterdrückt werden. [106].

ATPH erwies sich auch als effizienter Promotor für die Claisen-Umlagerung. Mit einem asymmetrischen ATPH-Derivat wie (*R*)-ATBN-F (Abb. 53) wurden von *Yamamoto* Enantioselektivitäten von bis zu 92 % ee erreicht [104,105,107,108].

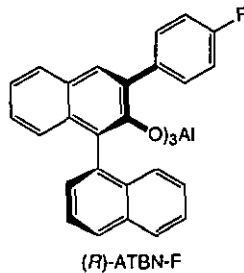


Abb. 53: Asymmetrisches ATPH-Derivat

Der Plan bestand nun darin, mit der Lewis-Säure ATPH den Carbonylsauerstoff und damit den Stickstoff zu aktivieren, aber gleichzeitig eine Acylierungsreaktion zu unterdrücken. Ist dies der Fall, so könnte die aza-Claisen Umlagerung anstelle der intramolekularen Acylierung katalysiert werden. Zu diesem Zweck wurde das *N,O*-Ketenacetal **3** in Toluol mit 1.1 Äquivalenten ATPH versetzt\* und zur Reaktion gebracht\*\*. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurden folgende Produkte isoliert (Abb. 54):

\* Das ATPH kann leicht *in situ* dargestellt werden, indem eine Lösung von 2,6-Diphenylphenol mit einer  $\text{Me}_3\text{Al}$ -Lösung versetzt wird.

\*\* Die Versuche mit ATPH wurden von *Felipe Pérez-Gordillo* im Rahmen seines ERASMUS-Praktikums durchgeführt. Ein herzliches Dankeschön für seine Arbeit.

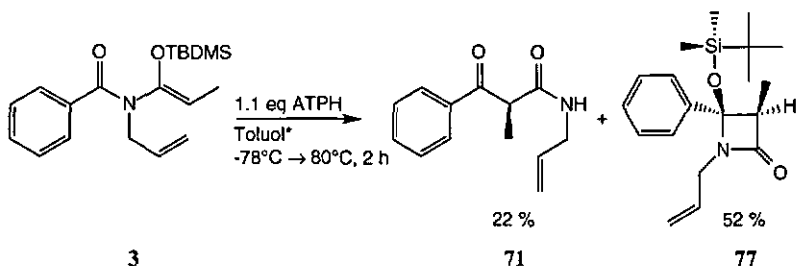


Abb. 54: Katalyse mit ATPH

Nach zwei Stunden Reaktionszeit bei 80°C wurde das bereits bekannte intramolekulare Acylierungsprodukt **71** in 22prozentiger Ausbeute isoliert. Daneben wurden aber 52 Prozent eines Produkts **77** erhalten.

Die Auswertung der Spektren von **77** warf zunächst einige Rätsel auf, so dass die Struktur nicht sofort gelöst werden konnte. Für die Lactamstruktur **77** gibt es folgende Hinweise (neben MS, HRMS):

- IR-Spektrum:  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1764 \text{ cm}^{-1}$ ; dieser Wert ist für ein Amid sehr hoch und kann nur als 4-Ring Lactam erreicht werden [109]. Ähnliche Werte ermittelte *Ojima* bei 4-Ring Lactamen, welche allerdings auf einem anderen Weg hergestellt wurden [110].
- $^1\text{H-NMR}$ : die  $\text{CH}_2$ -Protonen des Allylrests sind diastereotop. Dies ist nur möglich, wenn das Molekül mindestens ein asymmetrisches Zentrum aufweist.
- $^{13}\text{C-NMR}$ : das Signal für  $\text{C}(\text{OTBDMS})(\text{Ph})$  befindet sich bei 90 ppm. Dies liegt in einem deutlich höheren Feld als bei den *N,O*-Ketenacetalen (ca. 140 ppm) oder gar Imiden (ca. 170 ppm). Somit ist es ausgeschlossen, dass es sich um ein *N,O*-Ketenacetal handelt.
- NOESY: die TBDMS-Protonen wechselwirken mit den Phenylprotonen. Dies ist nur aufgrund dieser räumlichen Nähe der beiden Gruppen möglich.

Anhand der Spektren kann man auch sehen, dass nur ein Diastereoisomeres gebildet wurde. Hierfür ist wahrscheinlich das sterisch anspruchsvolle ATPH beim intramolekularen Acylierungsschritt verantwortlich. Im NOESY wurde eine sehr starke Kopplung des  $\text{HCCH}_3$ -Protons mit den Phenylprotonen beobachtet, womit sie *cis* zueinander stehen müssten. Nicht ganz ersichtlich ist es, warum die  $\text{CH}_3$ -Gruppe nicht mit den  $\text{CH}_3$ -Gruppen der TBDMS-Schutzgruppe einen Crosspeak aufweist.

Der Vorschlag zum Mechanismus für die Bildung von Produkt **71** sieht folgendermassen aus (Abb. 55):

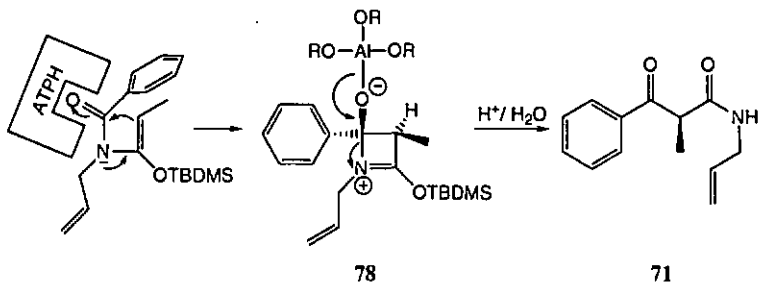


Abb. 55: Mechanismus der intramolekularen Acylierung zu 71

Hierbei verläuft die Reaktion über die Zwischenstufe 78. Anschliessende Ringöffnung und Hydrolyse führen zu Produkt 71. Hierbei gleicht der Reaktionsmechanismus der intramolekularen Acylierung, welche bereits mit Zink(II)-chlorid durchgeführt wurde. Die Existenz der intramolekularen Acylierung wurde bereits anhand der Produkte der  $ZnCl_2$ -Katalyse bewiesen. Um zum Lactam zu gelangen, folgt auf Zwischenprodukt 78 ein intermolekularer Schritt (Abb. 56):

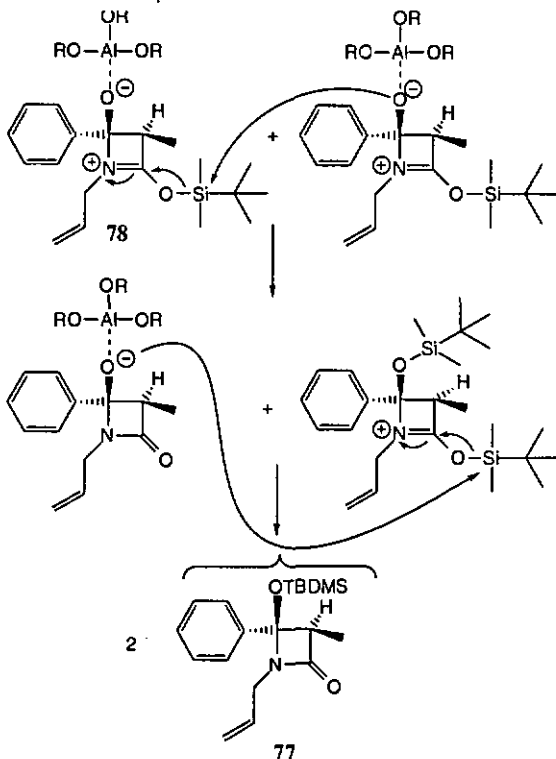


Abb. 56: Mechanismus zur Bildung des Lactams 77



Somit wurde mit dem Lactam **77** ein Derivat des Zwischenprodukts der intermolekularen Acylierung zum Produkt **71** isoliert, was die bisherigen Ergebnisse auf diesem Gebiet unterstützt. Scheinbar gibt es eine Konkurrenz zwischen der Ringöffnung mit anschließender Hydrolyse zum Produkt **71** und der intermolekularen Transsilylierung zum Produkt **77**. Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Lewis-Säuren begünstigt die Lewis-Säure ATPH die intermolekulare Transsilylierung, vermutlich weil das Zwischenprodukt **78** aufgrund sterischer und elektronischer Einflüsse stabiler ist als sonst und in der Folge die intermolekulare Reaktion ablaufen kann.

Acylierungsreaktionen von Lithium-enolaten oder Silyl-ketenacetalen mit Aldehyden [111], Thioestern [112], Estern [113-115] und Säurechloriden [85] sind bekannt. In der Literatur finden sich keine intramolekulare Acylierungsreaktionen von *N,O*-Ketenacetalen.

### 1.2.9. Verhinderung der Acylierung durch Chelatierung?

Aufgrund der Ergebnisse aus dem vorigen Kapitel entstand die Idee, die intramolekulare Acylierung mittels Chelatierung zu verhindern. In Anlehnung an Arbeiten von *Kazmaier* und *Kraffi* [116-122] wurde folgende Umlagerungsvariante vorgeschlagen (Abb. 57):

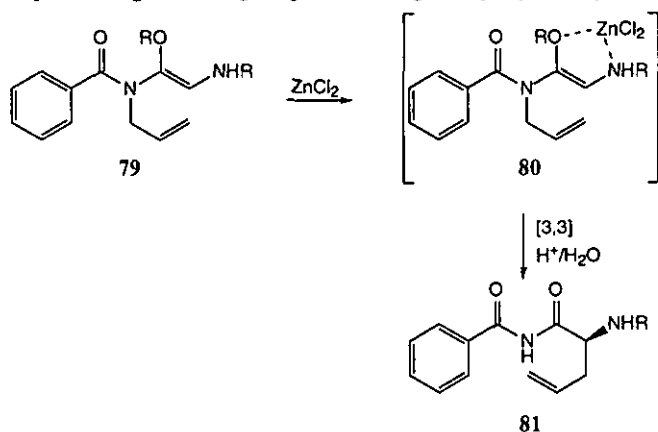


Abb. 57: Aza-Claisen Umlagerung mit Chelat-Kontrolle?

Ausgehend vom Ketenacetal **79** könnte mit der Lewis-Säure Zink(II)chlorid zunächst der Komplex **80** gebildet werden. Diese Reaktion findet natürlich in Konkurrenz zur Aktivierung des Benzoylsauerstoffs statt. Welche Donoratome von der Lewis-Säure bevorzugt werden, war herauszufinden. Anschließend könnte die Umlagerung unter Chelat-Kontrolle stattfinden. Hierbei werden die Übergangszustände begünstigt. Die Situation bei unseren *N,O*-Silylketenacetalen entspricht nicht genau dem System von *Kazmaier*. Er verwendete Ester Enolate, also ohne TBDMS-Schutzgruppe. Dies hat einen grossen Einfluss auf die Stabilität der Chelatierung. Allerdings zeigt eine Arbeit von *Kraffi* [116], dass auch Ether in der Lage sind, stabile Chelate zu bilden und nicht nur die Anionen. Aufgrund der geplanten Anwendung in Tandem-Reaktionen war für uns nur die Variante mit den *N,O*-Silylketen-acetalen interessant.

### 1.2.9.1. Synthese der Ausgangsverbindungen

Die Ausgangsverbindungen für die Chelat-Claisen-Umlagerung wurden nach folgendem Schema dargestellt (Abb. 58):

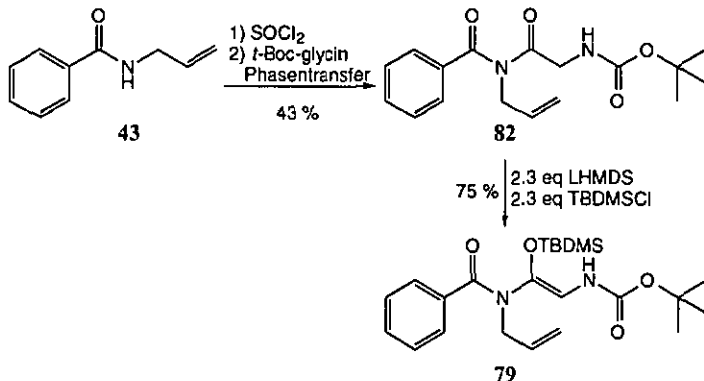


Abb. 58: Synthese der Ausgangsverbindungen

Ausgehend von *N*-Allyl-benzamid (43) wurde das am Stickstoff *t*-Boc-geschützte Imid **82** nach der bereits bekannten Phasentransfermethode hergestellt. Für den Schritt zum *N,O*-Silylketenacetal **79** waren in diesem Fall jeweils 2.3 Äquivalente Base und TBDMSCl notwendig, ansonsten war die Umsetzung nicht vollständig. Dies liegt daran, dass gleichzeitig zur Enolatbildung auch am Stickstoff deprotoniert und anschliessend silyliert wird. Bei der wässrigen Aufarbeitung wird aber wieder am Stickstoff hydrolysiert, so dass nur das monosilylierte Ketnacetal **79** isoliert wurde.

### 1.2.9.2. Versuche zur Claisen-Umlagerung

Zunächst wurde untersucht, wie sich das Molekül **79** unter thermischen Umlagerungsbedingungen verhält (Abb. 59):

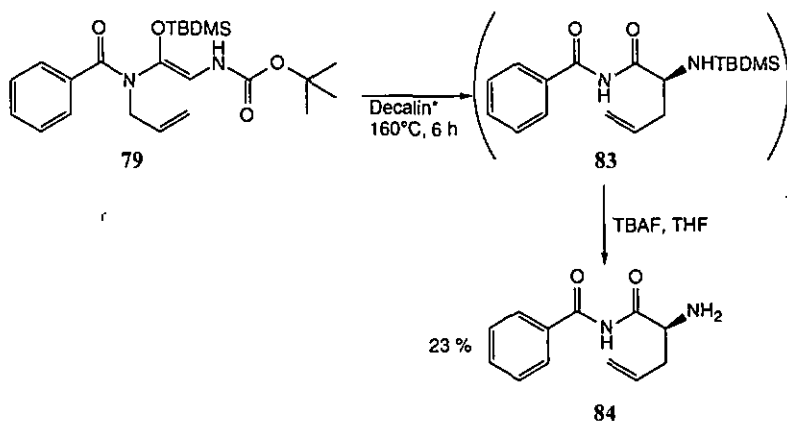


Abb. 59: Thermische aza-Claisen Umlagerung von 79

Hierbei gab es bei der sonst üblichen Umlagerungstemperatur von 135°C noch keine Reaktion. Erst bei 160°C fand eine Reaktion statt. Eine erstes NMR des Reaktionsgemisches zeigte, dass Produkt 83 nach Umlagerung und Transsilylation gebildet worden ist - die *t*-Boc-Schutzgruppe muss also abgespalten worden sein. Hier stellt sich die Frage, in welchem Stadium die *t*-Boc-Schutzgruppe abgespalten worden ist. Die Reaktionsmischung wurde schliesslich mit TBAF versetzt, so dass 23 Prozent (bezogen auf des eingesetzte Ketenacetal 79) isoliert wurden. Die hohe Umlagerungstemperatur ist vermutlich damit zu erklären, dass die Boc-Schutzgruppe deaktivierend auf das Umlagerungssystem wirkt.

Ein erster Versuch zur Chelat-kontrollierten aza-Claisen-Umlagerung gab leider kein gewünschtes Ergebnis. So wurden nach den bereits angewendeten Bedingungen 0.7 Äquivalente Zink(II)chlorid mit dem Ausgangsprodukt 79 in Toluol zur Reaktion gebracht. Jedoch wurde bis zum Siedepunkt von Toluol keine Reaktion beobachtet. Die früher beobachtete intramolekulare Acylierung fand auch nicht statt. Zum Vergleich: *Kazmaier* führte chelat-kontrollierte Umlagerung durch, in dem er das Enolat herstellte, der Reaktionsmischung Zink(II)chlorid zugab und auf Raumtemperatur erwärmen liess. Die Umlagerung des Enolats war aber im Hinblick auf die Tandem-Reaktionen nicht interessant.

Die Reaktion wurde schliesslich in Dekalin wiederholt, um höher heizen zu können. Doch erst ab 160°C wurde eine Reaktion beobachtet, so dass davon auszugehen ist, dass hier nur die normale thermische Umlagerung ablief.

Somit hat die strukturelle Variation zum Ketenacetal 79 wie gewünscht dazu geführt, die Acylierung zu verhindern. Allerdings ist hierfür vermutlich nicht die Chelatierung verantwortlich, sondern sterische Gründe. Für einen Angriff am Benzoylsauerstoff fehlt aufgrund des grossen Rests der nötige Platz. Auf die thermische Umlagerung hat der neue Rest einen deaktivierenden Einfluss und ein Effekt aufgrund Chelatierung wurde nicht beobachtet. Somit war eine weitere Verfolgung dieses Weges uninteressant.

## 1.2.10. Pd(II)-Katalyse

### 1.2.10.1. Einleitung

Eine andere Möglichkeit, Claisen-Umlagerungen zu katalysieren, ist die Verwendung sogenannter "weicher" Elektrophile wie Palladium(II), welches in Form von Bis(benzonitril)palladium(II)-chlorid der Reaktion zugeführt wird [94,123]. Dieser Katalysator bewirkt eine Geschwindigkeitssteigerung um das  $10^{10}$ - bis  $10^{14}$ -fache, somit sind Umlagerungen bei sehr milden Bedingungen nahe Raumtemperatur möglich.

Larry E. Overman hat die Pd(II)-Katalyse der Claisen-Umlagerung eingehend untersucht, um sich ein Bild des Katalysemechanismus zu machen. Im Gegensatz zu säurekatalysierten Umlagerungen, welche einen ladungsinduzierten Mechanismus aufweisen, schlägt er für die Umlagerungen, welche durch das weiche Elektrophil Pd(II) katalysiert werden, einen zyklisierungsinduzierten Mechanismus vor [124] (Abb. 60):

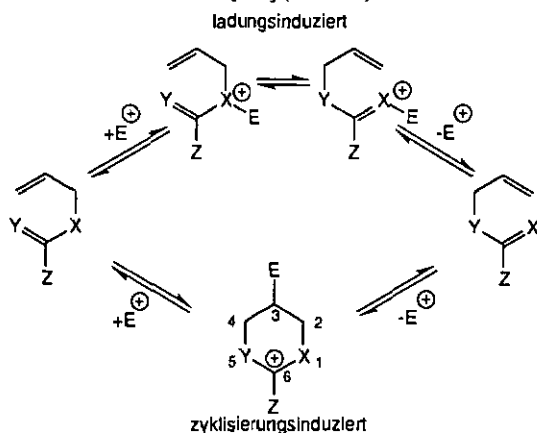


Abb. 60: Ladungsinduzierter Mechanismus vs. zyklisierungsinduzierter Mechanismus.

Seiner Meinung nach soll beim zyklisierungsinduzierten Mechanismus das Palladium(II) zunächst mit der weniger substituierten Doppelbindung komplexieren und schliesslich zum Kation zyklisieren [125]. Als Begründung führt er folgende experimentell ermittelten Punkte auf: 1) an der 3-Position muss unbedingt ein Proton sitzen. Eine völlige Substitution an der 3-Position hätte beim ladungsinduzierten Mechanismus keinen Einfluss. 2) die Umlagerungsgeschwindigkeit ist um so höher, je besser das Carbokation durch Z stabilisiert wird 3) Allylimidat- und Allylesterumlagerungen werden durch Pd(II) wesentlich besser katalysiert als durch Lewis-Säuren. Saito unterstützt diese Argumente durch seine Ergebnisse [126].

Nach einer Klassifizierung von *Bosnich* gehört Pd(II) zu den sogenannten Type 1-Katalysatoren [127]. Diese liefern bei der katalysierten Reaktion die gleichen Produkte wie bei der thermischen Umlagerung. Er untersuchte verschiedene Katalysatoren bei Allylimidat-Umlagerungen. Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte als einziger Katalysator zu 100 Prozent das gleiche Produkt wie bei der thermischen Umlagerung. Dies geht nur, wenn der Umlagerungsmechanismus dem thermisch-konzertierten ähnelt, also über den zyklisierungsinduzierten Mechanismus abläuft.

Einen anderen Mechanismus für Umlagerungen mit Pd(II)-Katalyse für Claisen-Umlagerung schlägt *Nakai* vor [128,129]. Er stellt die These auf, dass das Umlagerungssystem bei der

Katalyse als zweizähliger Ligand wirkt. Bei seinem Substituentenmuster liefere die Reaktion bei Verwendung von Pd(II) über einen bootähnlichen Übergangszustand ab (Abb. 61) [128,129]:

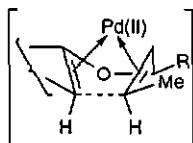


Abb. 61: Das Umlagerungssystem wirkt als zweizähliger Ligand

Mit Hilfe des Bis(benzonitril)palladium(II)-chlorids konnten sehr erfolgreich Claisen-Umlagerungen von zyklischen und azyklischen Enol-ethern [128-131], Ireland-Claisen Umlagerungen [132,133], Cope-Umlagerungen [125,134], Allyl-thioimidat-Umlagerungen [135] und Allyl-imidat-Umlagerungen [136] durchgeführt werden. Kürzlich veröffentlichte *Overman* einen chiralen Pd(II)-Katalysator, welcher für die enantioselektive Umlagerung von Allyl-imidaten zu Allyl-amiden erfolgreich eingesetzt werden konnte [136-138]. Seitdem wurden eine ganze Reihe von chiralen Pd(II)-Katalysatoren, teilweise in kationisch aktivierter Form, publiziert [102,126,136,139-142].

### 1.2.10.2. Pd(II)-Katalyse mit *N*-Allyl-silylketenacetal **3**

Zunächst wurde die Katalyse anhand des allyl-substituierten Ketenacetals **3** ausprobiert. Als Lösungsmittel wurde Toluol und als Palladium(II)-quelle Bis(benzonitril)palladium(II)-chlorid gewählt. Diese Kombination hatte sich bei anderen Umlagerungen meist als ideal erwiesen [123] (Abb. 62):

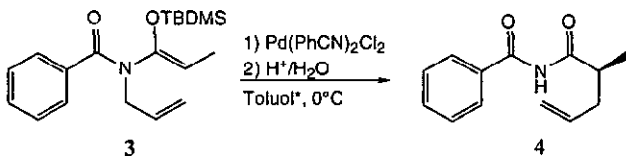


Abb. 62: Umlagerung von **3** unter Pd(II)-Katalyse

Bei dieser Reaktion gab es anfangs Probleme bei der Aufarbeitung. So konnten beim Einsatz von 10 Prozent Katalysator zunächst keine Produkte isoliert werden. Die Reaktionsmischung verfärbte sich während der Flashchromatographie schwarz, was auf eine Reduktion des Pd(II) zu Pd(0) hinweist. Sodann wurde nach der Reaktion die Reaktionsmischung mit basischer EDTA-Lösung extrahiert, um das Pd(II) zu komplexieren. Erwartungsgemäss erfolgte schliesslich in der Chromatographiersäule keine Reaktion mehr und das Umlagerungsprodukt konnte isoliert werden. Allerdings blieben die Ausbeuten hinter den Erwartungen zurück (Tab. 12):

mol% Katalysator $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	Ausbeute 4 (%)	isoliertes 3 (%) <sup>a</sup>	insgesamt zurückgewonnenes org. Material (%)
10	21	70	91
30	28	nb	nb
40	43	10	53
50	48	0	48
100	0	0	0

<sup>a</sup> teilweise war das Ausgangsprodukt hydrolysiert zum Imid **42**. Hier ist die Summe aus **3** und **42** angegeben.

Tab. 12: Ausbeute 4 in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration.

Diese Zahlen waren etwas irritierend. Es hatte ganz den Anschein, als ob pro Äquivalent eingesetzten Katalysator ein Äquivalent organisches Material verloren ging. Hier bekamen die Ergebnisse von *Yoshida* an Bedeutung [135]. Er untersuchte die Umlagerung von *S*-Allyl-thioimidaten zu *S*-Allyl-thioamiden. Dabei wurde festgestellt, dass das Reaktionsprodukt nach der Umlagerung einen 1:1-Komplex mit dem Palladium(II) formte, und zwar via der Allyldoppelbindung und dem Schwefelatom der Thioamidgruppe. Nach Zugabe von Pyridin nach der Reaktion konnte er das Umlagerungsprodukt isolieren. Pd(II) formt bekanntlich mit stickstoffhaltigen Liganden wie Pyridin, Ethylendiamin oder auch nur Allylamin stabile Komplexe [143].

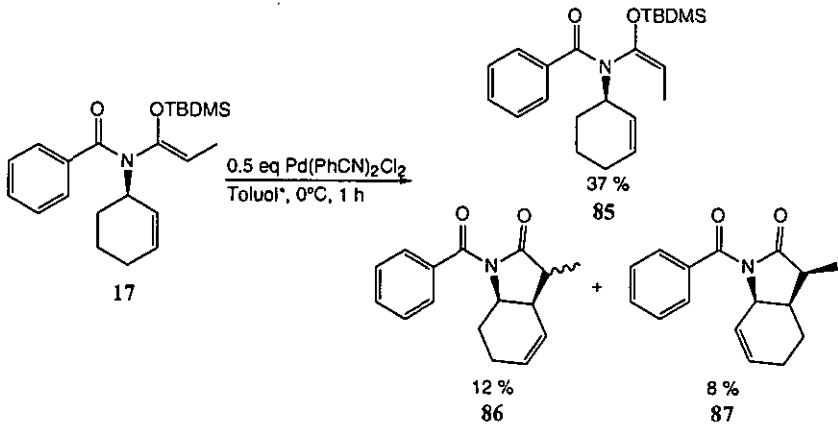
Zunächst wurde versucht, der Reaktionsmischung nach erfolgter Umlagerung einen starken Komplexbildner zuzuführen. Allerdings änderten weder Pyridin (43 %), TMEDA (35 %) noch 2,2'-Bipyridyl (46 %) die Ausbeuten. Bei der Zugabe von 2,2'-Bipyridyl war sogar ein sich spontan bildender Niederschlag beobachtbar. Auch die Zugabe von  $\text{PPh}_3$  nach erfolgter Reaktion änderte nichts. Bei einem Versuch mit 10 % eingesetztem Katalysator wurden nach der Reaktion 20 % PhCN zugegeben. Auch hier wurden nur 21 % **4** isoliert. Als letzte Möglichkeit wurde versucht, das Pd(II) *in situ* mit  $\text{LiBH}_4$  zu reduzieren. Auch hier wurden nur 28 % Produkt isoliert.

Was nun für die geringen Ausbeuten verantwortlich ist, ist nicht ganz klar. Denn weder konnte durch Komplexbildung noch durch Reduktion etwas bewirkt werden. Möglichkeit A: das Palladium komplexiert nach der Reaktion sehr stark mit dem Umlagerungsprodukt, so dass es selbst mit kräftigen Liganden nicht abgetrennt werden kann. Die Möglichkeit B ist, dass nach der Umlagerung in irgend einer Weise eine Redoxreaktion stattfindet, welche Produkt oder Ausgangsprodukt zerstört.

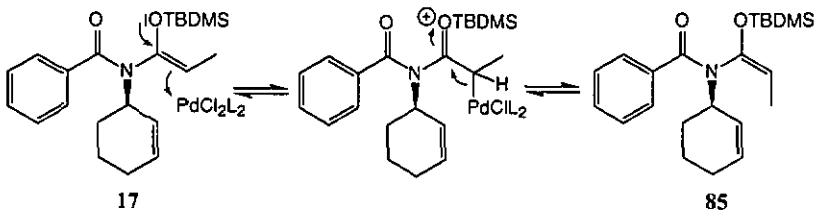
### 1.2.10.3. Pd(II)-Katalyse mit *N*-Cyclohexenyl-silylketenacetal 17

Die Katalyseergebnisse mit dem Palladium(II)-katalysator waren enttäuschend. Dennoch war es interessant nachzuprüfen, wie sich das System, welches dem Tandem-Zwischenprodukt am nächsten kommt, verhält. Denn 48 Prozent Umlagerungsausbeute mit dem Katalysator stehen nur 38 Prozent bei der thermischen Reaktion gegenüber. Zudem läuft die katalysierte Umlagerung bei 0°C im Gegensatz zu 135°C ab - und dies könnte im Hinblick auf die Tandemreaktion (Butadienylsystem!) von entscheidender Bedeutung sein.

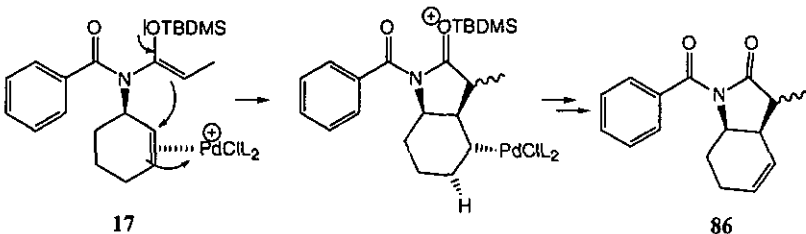
Die Palladiumkatalyse wurde nach obigen Bedingungen durchgeführt. Für die Katalysatorkonzentration wurden 50 mol% gewählt (Abb. 63):

Abb. 63: Versuche zur Umlagerung von **17**

Anstelle des Umlagerungsprodukts wurden aus dem Ketenacetal **17** das *E*-Isomer **85** und zwei Zyklisierungsprodukte **86** und **87** gebildet. Für die Bildung des Isomerisationsprodukts **85** kommt in Betracht, dass das Palladium(II) mit der Ketenacetaldoublebindung komplexiert und schliesslich addiert. Die Einfachbindung kann sich nun entsprechend der geringsten sterischen Behinderung ausrichten, wonach die Eliminierung des Pd(II) folgt, so dass Produkt **85** gebildet wird (Abb. 64):

Abb. 64: Bildung des Produkts **85**

Produkt **86** wird vermutlich gebildet, indem das Palladium mit der Doppelbindung zunächst einen  $\pi$ - und schliesslich einen  $\sigma$ -Komplex bildet, wobei der Ring geschlossen wird. Anschliessend erfolgt eine  $\beta$ -Hydridabspaltung. Die Konfiguration der Methylgruppe in **86** konnte leider nicht ermittelt werden (Abb. 65):

Abb. 65: Bildung von **86**

Das zweite Zyklisierungsprodukt **87** wurde vermutlich gebildet, indem das Palladiumhydrid wieder an die Doppelbindung von **86** addierte (wofür es zwei Möglichkeiten gibt) und damit ein Isomeres bildete. Anschliessend wiederholte sich der Prozess und führte zur Bildung von **87**. In der Literatur findet sich nur ein Beispiel für Heterocyclen wie **86**. Analoga zum zweiten Zyklisierungsprodukt **87** konnten nicht gefunden werden. *Schmitz* entwickelte Heterocyclensynthesen durch intramolekulare En-Reaktion [144]. Hierbei wurden Acrylsäure-cyclohexenylamide ohne Lösungsmittel bei 230°C zur Reaktion gebracht (Abb. 66):

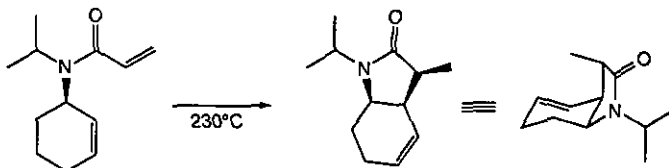


Abb. 66: Intramolekulare En-Reaktion

Hierbei erhielt er nur eine einzige Verbindung. Zur Struktur sind keine Belege anhand spezieller Spektren (NOESY, Röntgenstruktur) aufgeführt. Jedoch schliesst *Schmitz*, dass sich die cis-Verknüpfung der Ringe und die endo-Stellung der Methylgruppe aus der Geometrie des Übergangszustands ergibt.

Somit war die Palladium(II)-Katalyse unbrauchbar für die geplanten Tandem-Reaktionen, da das cyclohexenylsubstituierte Derivat keiner aza-Claisen Umlagerung unterzogen werden konnte. Neben Pd(II) können auch andere weiche Elektrophile Umlagerungsreaktionen katalysieren [123], so beispielsweise Hg(II). Nach den negativen Ergebnissen mit Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde kurz nach anderen Katalysatoren Ausschau gehalten. Allerdings gab es mit Hg(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bis zu einer Temperatur von 110°C keine Reaktion. Ebenso unreaktiv waren andere Palladium-katalysatoren wie Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>Allyl<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> und Li<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>.

Sogenannte Typ 2-Katalysatoren untersuchte *Bosnich* [145]. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie Mischungen aus den Claisen-Produkten und Anti-Claisen-Produkten liefern. Beispiele für solche Katalysatoren sind Iridium- und Rhodium-Komplexe wie [Ir(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> oder [Rh(NBD)(diphos)]ClO<sub>4</sub>. Der Nachteil der geringeren Selektivität wird dadurch ausgeglichen, dass Reaktionen mit diesen Katalysatoren einen anderen Reaktionsmechanismus aufweisen. Hierbei erfolgt eine oxidative Addition des Substrats, gefolgt von Umlagerung und reduktiver Eliminierung, also ein schrittartiger nicht-konzertierter Mechanismus. Somit sind diese Katalysatoren unempfindlicher gegenüber Substituenten an der 3-Position. Leider wurde ich erst beim nochmaligen Studium der Literatur für die Redaktion dieser Dissertation auf diese Katalysatoren aufmerksam, so dass keine Versuche durchgeführt wurden.

Ebenfalls ein Typ-2-Katalysator ist Pd(0) wie Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. In verschiedenen Versuchen von *Bosnich* erwies sich dieser Katalysator als am unempfindlichsten gegenüber Substituenten in der 3-Position, lieferte aber nur Gemische als Claisen- und Anti-Claisen-Produkten. Der Mechanismus beschreitet einen nicht-konzertierten Weg, wobei die Stereochemie durch Racemisierung des π-Allyl-Intermediats verloren geht. Ein erster Versuch wurde mit dem allylsubstituierten Ketenacetal (**3**) durchgeführt. Hierbei wurde das Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in Toluol vorgelegt und anschliessend mit dem Ketenacetal versetzt. Leider konnte keine Katalyseaktivität festgestellt werden. *Binger* untersuchte Palladium(0)-katalysierte Codimerisierungen von Methylcyclopropan mit Alkenen [146]. Hierbei fand er heraus, dass *in situ* hergestelltes Pd(0) eine höhere Reaktivität aufweist. Eine Möglichkeit ist die Umsetzung von Pd(dba)<sub>3</sub> mit PPh<sub>3</sub>. Noch reaktiver war jedoch der Pd(0)-Katalysator, welcher *in situ* aus Pd(acac)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>AlOEt und PPh<sub>3</sub> hergestellt wurde. Wir führten einen Versuch in Anlehnung an seine Vorschrift durch, allerdings zeigte sich der Pd(0)-Katalysator als gänzlich unaktiv gegenüber unserem System.



#### 1.2.10.4. Katalyseversuch mit Ni<sup>0</sup>

Die letzte Katalysiermöglichkeit, welche anhand der *N,O*-Ketenacetale versucht wurde, war die Katalyse mit Nickel(0). Nickel(0) konnte schon erfolgreich bei Cope-Umlagerungen eingesetzt werden [94]. Die Aktivierungsenergie senkte sich so weit ab, dass die Reaktionen bei Raumtemperatur abliefen. Ein weiterer Pluspunkt für Nickel(0) ist die Tatsache, dass damit auch Diels-Alder Reaktionen katalysiert werden konnten [147]. Dies ist besonders im Hinblick auf die Tandem-Reaktion interessant.

Der Ni<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Katalysator wurde *in situ* aus NiCl<sub>2</sub>, *n*-BuLi und PPh<sub>3</sub> hergestellt. Mit dem *N*-Allyl-ketenacetal **3** wurden zwei Versuche durchgeführt. Jedoch zeigte das Ni<sup>0</sup> mit unserem System weder in THF bei 80°C noch in Toluol bei 110°C irgendwelche Katalysereaktivität.

### 1.3. Aza-Claisen Umlagerungen mit *N,S*-Benzoyl-ketenacetalen

#### 1.3.1. Einleitung

Nach den Ergebnissen mit den *N,O*-Ketenacetalen wurde die Frage gestellt, was an dem System noch verändert werden könnte, um entweder die Stabilitäten oder die Reaktivitäten zu verbessern. An der Benzoylgruppe wollten wir zunächst festhalten, da sie einerseits als später leicht abspaltbare Schutzgruppe wirkte und zudem die Stabilitäten der Ketenacetale äusserst günstig beeinflusste. Zudem war die Benzoylschutzgruppe aufgrund weiterer Synthesepäne interessant. Am Alkenylsubstituenten wollten wir auch nichts ändern, da dieser Rest durch die geplante Tandemreaktion vorgegeben war. Folglich blieb nur die Ketenacetalgruppe.

*Kurth* und *Itô* [32,33,35,43] als auch unsere Ergebnisse zeigten, dass sich der OTBDMS-Substituent sehr günstig auf die Aktivierungsenergie auswirkt. Normale aza-Cope Umlagerungen benötigen Umlagerungstemperaturen von nahezu 200°C. Dadurch, dass mit diesem Substituenten die Elektronendichte im sechsgliedrigen Übergangszustand, genauer am Enaminteil, erhöht wird, senkte sich die Umlagerungstemperatur auf bis zu 135°C ab.

Die Idee war nun, die OTBDMS-Gruppe durch einen anderen Substituenten zu ersetzen, und zwar durch einen Thioether, SMe (Abb. 67):

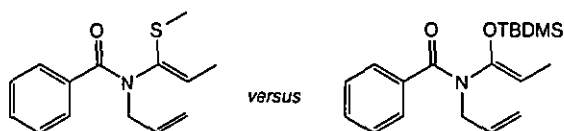


Abb. 67: Wechsel von *N,O*- zu *N,S*-Ketenacetalen

Hierbei könnten zwei Effekte erzielt werden: erstens erhofften wir uns, damit die Reaktionstemperatur zu senken. Sauerstoff weist eine Elektronegativität von 3.44 auf, Schwefel von nur 2.58. Somit sollten mehr Elektronen im Umlagerungssystem zur Verfügung stehen. Zudem erhofften wir das Ketenacetal gegenüber Hydrolyse zu stabilisieren.

#### 1.3.1.1. Literaturübersicht

Aza-Claisen Umlagerungen mit *N,S*-Ketenacetalen sind in der uns zugänglichen Literatur rar. Ein Beispiel einer Thioamid Acetal Claisen Umlagerung hat *Welch* durchgeführt [48]. Allerdings ging er nicht von isolierten *N,S*-Ketenacetalen aus, sondern synthetisierte die Ausgangsverbindungen *in situ*. Da die Reaktion kationisch durchgeführt wurde, konnte bei Raumtemperatur umgelagert werden (Abb. 68):

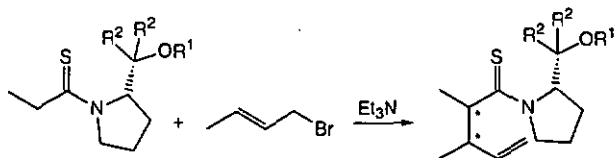


Abb. 68: Thioamid Acetal Claisen Umlagerung

Hierfür wurden die Thioamide in Dichloromethan mit Crotylbromid versetzt und dann mit Triethylamin behandelt. Aufgrund des chiralen Zentrums erreicht er eine asymmetrische Induktion von ca. 2.5:1. Leider sind keine Ausbeuten angegeben. Verwandte Beispiele fanden sich bei *Yoshida* [148,149] und *Gompper* [150]. Auch wenn es auf den ersten Blick so aussieht, als liefe hier eine aza-Claisen Umlagerung ab - es ist eine Thio-Claisen Umlagerung. Vor der Umlagerung fand eine *S*-Allylierung statt [150].

*Yoshida* entwickelte eine spezielle Variante [135]. Das Ziel der Polyhetero-Claisen Umlagerung war es, tertiäre Thioamide herzustellen, die mittels anderer Methoden nur schwer zugänglich sind (Abb. 69):

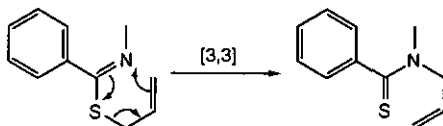


Abb. 69: Polyhetero-Claisen Umlagerung

Unter thermischen Bedingungen konnte kein Umlagerungsprodukt isoliert werden. Mit dem Katalysator  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  wurden nach 5 h bei  $80^\circ\text{C}$  in THF 82 Prozent Produkt isoliert.

*Takahata* benutzte die Thio-Claisen Umlagerung zur Darstellung von  $\gamma,\delta$ -ungesättigten sekundären Thioamiden (Abb. 70). Für die Umlagerung wurden  $175^\circ\text{C}$  benötigt, die Ausbeute lag bei 79 % [151]:

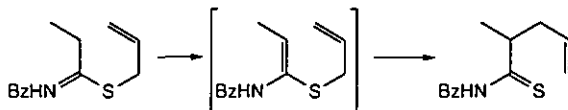


Abb. 70: Darstellung  $\gamma,\delta$ -ungesättigter sekundärer Thioamide

Ein weiteres Beispiel ist die Umlagerung von Allyl-thionocarbamaten von *Overman* und *Hackler* [124,152] (Abb. 71):

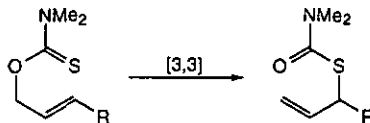
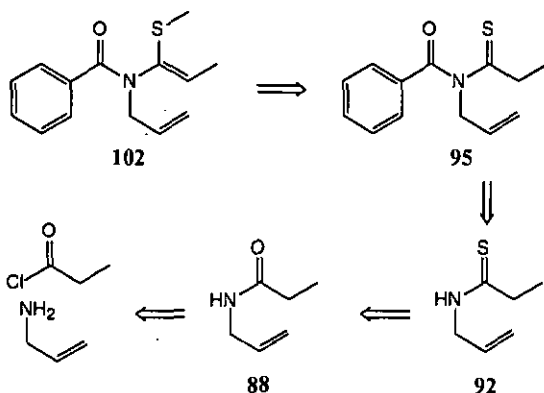


Abb. 71: Umlagerung von Allyl-thionocarbamaten

Für eine thermische Umlagerung waren  $135^\circ\text{C}$  notwendig. Nach 2 Stunden formten sich 60 % Produkt. Mit dem  $\text{Hg}(\text{II})$ -Katalysator  $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$  konnten nach zwei Stunden bei Raumtemperatur 52 % Produkt isoliert werden.

Retrosynthese zur Darstellung von *N,S*-KetenacetalenAbb. 73: Darstellung der *N,O*-Ketenacetale

Die *N,S*-Ketenacetale wurden gemäss Abb. 73 hergestellt: ausgehend von den käuflich erhältlichen Ausgangsverbindungen Allylamin und Propionylchlorid wird zunächst das Allylamid **88** geformt. Anschliessend folgt die Umwandlung zum Thioamid **92**. Nach dieser Stufe kann die Benzoylschutzgruppe eingeführt werden. Danach erfolgt die Reaktion des Thioimids **95** zum *N,S*-Ketenacetal **102**. Im Gegensatz zu den *N,O*-Ketenacetalen ist in diesem Fall die erste Stufe nicht die Bildung des *N*-Allyl-benzamids. Dies aus dem Grund, weil Komplikationen bei der Herstellung des Thioimids befürchtet wurden, da das Thionierungsreagens zwei Angriffstellen zur Verfügung hat. Die korrespondierenden cyclohexenyl- und crotylsubstituierten Ketenacetale wurden auf ähnlicher Weise hergestellt.

1.3.2. Darstellung der Propionamide

Die erste Etappe wurde im Wesentlichen mit den bereits für die Benzoylamide benutzten Methoden [56,58] durchgeführt (Abb. 74):

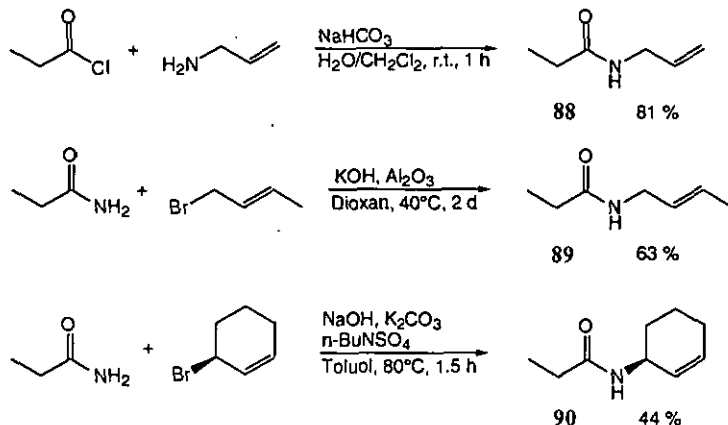


Abb. 74: Darstellung der Propionamide

Auch hierbei wurde wieder auf die Erhältlichkeit der Ausgangsprodukte geachtet. Amid **88** wurde nach der Phasentransfermethode [56] ohne weitere Probleme in 81-prozentiger Ausbeute hergestellt. Ebenso problemlos verlief die Herstellung des crotonylsubstituierten Amids **89**. Hier wurde wieder die Methode nach *Sukata* verwendet [58]. Leichte Probleme gab es jedoch beim cyclohexenylsubstituierten Amid **90**. Nach der Methode von *Sukata* konnten nur 29 Prozent Ausbeute erhalten werden. Teilweise Abhilfe verschaffte hier eine Vorschrift nach *Zwierzak* [153]. Unter Phasentransferbedingungen mit *tetra-N*-Butylammoniumhydrogensulfat konnten schliesslich 44 % Amid **90** isoliert werden.

### 1.3.3. Darstellung der Thiopropionamide

Für die Umwandlung von Amid in ihre korrespondierenden Thioamide entwickelte *Lawesson* das Reagenz der Wahl: das Dimer von *p*-Methoxyphenylthiono-phosphinsulfid, kurz Lawesson-Reagenz **91** genannt [154] (Abb. 75). Dieses kann als organisches Analog zu  $P_2S_5$  angesehen werden.

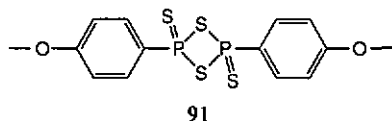


Abb. 75: Lawesson-Reagenz **91**

Dieses Thionierungsreagenz bewies bei einer Vielzahl von Reaktionen ausgezeichnete Eigenschaften. So können Ketone, Ester, Peptide und Carboxamide in die entsprechenden Thioverbindungen umgesetzt werden [48,154-157], Ester bei Reaktionstemperaturen von rund 140°C, Amide dagegen schon bei 80-100°C. Mittlerweile ist das Reagenz auch käuflich erhältlich.

Teilweise noch bessere Ergebnisse erzielte *Belleau* mit einer Variante des *Lawesson Reagenz* [158,159]. Er ersetzte die Methoxygruppen durch Phenoxygruppen. Damit wurde die Löslichkeit der Verbindung gesteigert. Ausserdem zeigten die Abbauprodukte angenehmere Eigenschaften.

Eine weitere Möglichkeit, Thioamide herzustellen, ist die direkte Anwendung von  $P_2S_5$ . *Yamaguchi* konnte mit diesem Reagenz Thioamide herstellen [160]. Allerdings waren Reaktionstemperaturen von 140°C nötig und die Ausbeuten überschritten nie 50 %.

*Chandrasekaran* entwickelte eine Synthese von Thioamiden mit Hilfe von Thiomolybdat. Einer einfacheren Aufarbeitung als mit dem *Lawesson-Reagenz* stand allerdings eine kompliziertere Reaktionsführung gegenüber. Die Ausbeuten waren mit denen von *Lawesson* vergleichbar [161].

Aufgrund der guten Dokumentation in der Literatur und den leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen entschieden wir uns für den Weg nach *Lawesson*.

Die ersten Versuche für die Thionierung von **88** lieferten jedoch keine befriedigenden Ergebnisse (Abb. 76):

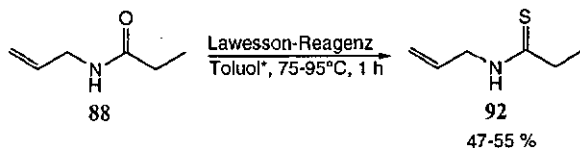


Abb. 76: Erste Thionierungsversuche

Weder eine Variation der Temperatur noch eine Veränderung der eingesetzten Äquivalenten des *Lawesson-Reagenz* brachte eine nennenswerte Steigerung der Ausbeuten. Erst später wurde herausgefunden, dass die angewendete Aufarbeitung für die geringen Ausbeuten verantwortlich war. Bisher wurde das Reaktionsgemisch extrahiert und vor der Flashchromatographie das Lösungsmittel abgedampft. Trägt man jedoch das Reaktionsgemisch direkt auf eine  $\text{SiO}_2$ -Säule auf, so können die Ausbeuten nennenswert gesteigert werden. Mit dieser Methode wurden alle drei Thioamide hergestellt (Abb. 77):

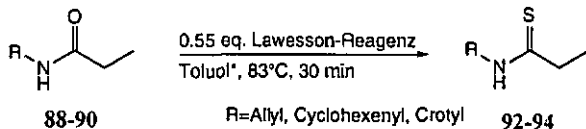


Abb. 77: Darstellung der Thioamide 92, 93 und 94

Amid	R	Thioamid	Ausbeute (%)
88	Allyl	92	72
89	trans-Crotyl	93	71
90	Cyclohexenyl	94	61

Tab. 13: Ausbeuten der Thioamide.

In Tabelle 13 sind die erhaltenen Ausbeuten an den Thioamiden zusammengefasst. Sie liegen etwas unter denen für andere Amide publizierten Ausbeuten, wobei diese allerdings keine Doppelbindungen aufwiesen. Mit Amid 88 wurde eine Thionierungsreaktion mit dem *Belleau-Reagenz* durchgeführt. Dieses soll bessere Ausbeuten aufgrund seiner besseren Löslichkeit ergeben. Allerdings konnten mit dieser Methode nur 43 Prozent Produkt 92 erhalten werden. Zudem ist die Synthese des *Belleau-Reagenz* äusserst unangenehm.

### 1.3.4. Synthese der Thioimide

Anhand des *N*-Allyl-*N*-thiopropionyl-benzamids 92 wurde zunächst versucht, die Thioimide auf konventioneller Weise herzustellen [162-164]. *Sakamoto* als auch *Senning* verwendeten Mischungen aus Triethylamin mit Säurechlorid in organischem Lösungsmittel. Teilweise wurden diese Mischungen noch durch DMAP ergänzt. Dies führte zu folgenden Ergebnissen (Abb. 78):

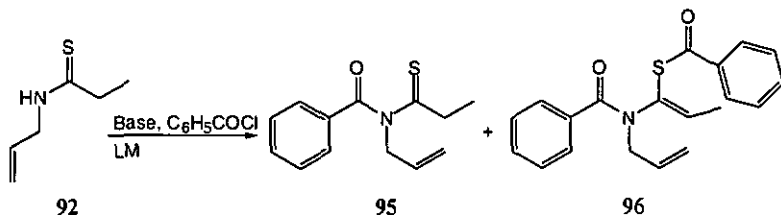


Abb. 78: Synthese des Thioimids 95

eq. C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	eq. Et <sub>3</sub> N	Zusatz	LM	T/°C	t/h	95 (%)	96 (%)	92 (%)
1.1	1.1	-	Toluol	r.t.	2	41	35	1g
1.1	1.1	-	Toluol	0	2	42	nb	nb
1.1	1.1	-	DME	r.t.	2	6 <sup>l</sup>	36 <sup>l</sup>	nb
1.1	1.15	0.2 DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.	2	61	-	-

<sup>l</sup> NMR-Ausbeuten

Tab. 14: Versuche zur Darstellung des Thioimids 95

Mit den herkömmlichen Methoden konnten nur mässige Ausbeuten an Thioimid **95** isoliert werden. Die Methode nach *Sakamoto* [162,163] lieferte neben dem Produkt noch eine stattliche Menge am diacylierten Produkt **96**. Die Acylierung erfolgte am Stickstoff- als auch am Schwefelatom. Eine Senkung der Reaktionstemperatur auf 0°C änderte daran nichts. Wechselte man das Lösungsmittel zu DME, so wurde sogar noch weniger gewünschtes Produkt isoliert. Erst die Zugabe von 20 % Acylierungskatalysator DMAP [164] in Dichloromethan änderte das Bild. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs konnten 61 Prozent Produkt **95** isoliert werden.

Jedoch erwiesen sich diese Reaktion als nicht ausreichend reproduzierbar. Bei einem weiteren Ansatz, mit dem eine grössere Menge an **92** umgesetzt werden sollte, wurde ausschliesslich Produkt **96** gebildet. Nach Zugabe des Benzoylchlorids erwärmte sich der Reaktionskolben leicht, die Reaktionswärme konnte aufgrund der grösseren Menge nicht mehr abgeführt werden. Um nicht noch öfter den Verlust grosser Mengen kostbaren Startmaterials zu riskieren (besonders im Hinblick auf die geplanten Crotlyl- und Cyclohexenylsubstituenten) wurde nach einer anderen Syntheselösung gesucht.

Diese fand sich in Form der bereits bekannten Methode nach *Weinstock* [73]. Diese wurde bereits bei der Synthese der *N*-Alkenyl-*N*-propionyl-benzamide mit Erfolg angewendet. Bei der Synthese kam wieder die neutrale Base TMS-urethan **51** zum Einsatz. Es zeigte sich, dass sich die Methode unter gewissen Bedingungen auf die Thioimide übertragen liess. Nach den üblichen Bedingungen (3 eq. Base, 3 eq. TMS-urethan **51**, 40°C) wurde aber nur das dibenzoylierte Produkt **96** in 61 %iger Ausbeute isoliert. Verwendete man hingegen nur 1.2 Äquivalente Benzoylchlorid und 1.3 Äquivalente TMS-urethan **51**, setzte die Reaktion bei 0°C an und liess über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, so war die Ausbeute deutlich besser. Für die Aufarbeitung mussten spezielle Bedingungen gefunden werden, denn das Produkt erwies sich in dem Reaktionsgemisch auf der Chromatographiersäule als nicht hydrolysestabil. Der Mischung wurde nach Beendigung der Reaktion in der gleichen Menge wie das verwendete CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Toluol zugeführt und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abgezogen (N<sub>2</sub>(fl.)-Bad um CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu kondensieren). Danach wurde die Reaktionsmischung während 16 Stunden auf -22°C abgekühlt, wobei sich weisse Kristalle bildeten. Diese wurden abfiltriert das Lösungsmittel normal eingeeengt. Danach konnte die Substanz **95** chromatographisch gereinigt werden. Die Ausbeute lag dann bei 84 Prozent. Auch das crotlylsubstituierte Thioimid **97** wurde auf diese Weise hergestellt. Vom cyclohexenylsubstituierten Thioimid **98** konnten aber auf diese Weise nur 12 Prozent isoliert werden (Abb. 79):

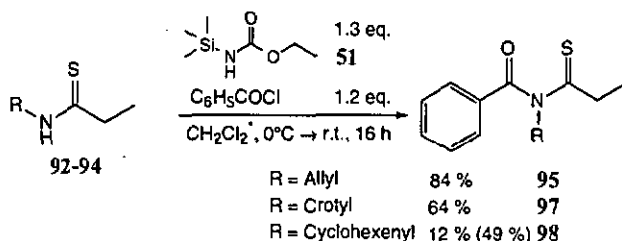


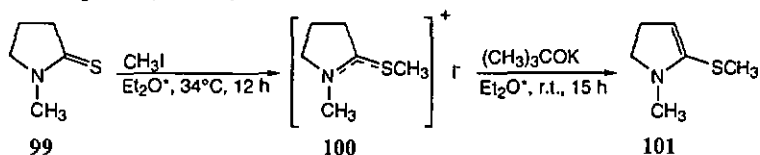
Abb. 79: Synthese der Thioimide 93, 97 und 98

Die Ausbeute konnte bei **98** nur durch einen Trick gesteigert werden, der durch Zufall entdeckt wurde. Nach Zugabe des Benzoylchlorids wurde die Reaktionsmischung an den Rotationsverdampfer gehängt. Das Wasserbad hatte eine Temperatur von 48°C. Dabei wurde langsam das Lösungsmittel abgezogen und eine Stunde nachgeführt. Hierbei verfärbte sich der Rückstand nach gelb-orange, was auf Produktbildung hinwies. Anschliessend konnte normal chromatographiert und 49 Prozent Produkt **98** isoliert werden. Eine Erwärmung der Reaktionsmischung im Lösungsmittel, auch in Toluol, brachte nichts. Es musste beim Abziehen des Lösungsmittels geschehen. Vermullich läuft die Reaktion erst bei einer bestimmten Konzentration ab, was aufgrund der sterischen Beanspruchung durch den Cyclohexenylrest erklärt werden kann.

### 1.3.5. Darstellung der *N,S*-Ketenacetale

#### 1.3.5.1. Kurze Literaturübersicht

Die wohl bekannteste Methode zur Herstellung von *N,S*-Ketenacetalen wurde von *Gompper* und *Elser* entwickelt [165]. Um 1-Methyl-2-methylthio-2-pyrrolin (**101**) herzustellen, formten sie zunächst das *N*-Methyl-2-pyrrolidinethion (**99**) in das korrespondierende kristalline quaternäre Iodid **100** um und überführten dieses mit *t*-BuOK ins *N,S*-Ketenacetal **101**. Die Ausbeute betrug 81 % (Abb. 80):

Abb. 80: Darstellung des *N,S*-Ketenacetal **101**

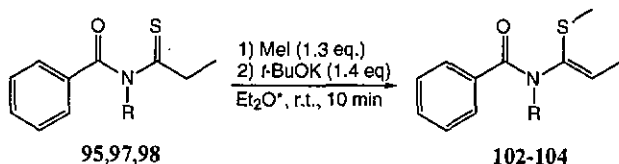
Ähnliche oder abgewandelte Varianten finden sich reichlich in der Literatur [166-170]. Bei einer anderen Methode wird zunächst das Natriumsalz des Thioamids gebildet und dieses mit Mel schliesslich ins Ketenacetal überführt [171,172].

#### 1.3.5.2. Darstellung

Die Umsetzung unserer Thioimide **95,97,98** in die korrespondierenden *N,S*-Ketenacetale erfolgte nach obiger Methode ohne Probleme. Hierbei wurden die Thioimide mit Methyljodid bei



Raumtemperatur versetzt. Direkt anschliessend und ohne Isolierung des quaternären Iodids wurde die Base zugegeben. Nach Filtration durch Celite wurden die Ketenacetale **102-104** in bereits hervorragender Qualität erhalten (Tab. 15). Mittels  $^1\text{H-NMR}$  konnten keine Ausgangsprodukte mehr nachgewiesen werden. Allerdings war es nicht möglich, die Ketenacetale via Flashchromatographie weiter zu reinigen, da eine Isomerisierung der Doppelbindung eintrat. Aufgrund der bereits guten Reinheit war dies aber nicht unbedingt notwendig.

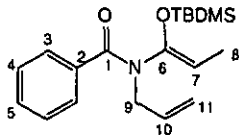
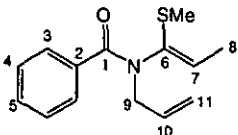


Thioimid	R	<i>N,S</i> -Ketenacetal	Ausbeute (%)
95	Allyl-	102	95
97	Crotyl-	103	98
98	Cyclohexenyl-	104	99

Tab. 15: Darstellung der *N,S*-Ketenacetale

### 1.3.5.3. NMR-Vergleich *N,O*- zu *N,S*-Ketenacetal

An dieser Stelle war es nun von Interesse zu vergleichen, wie die elektronischen Eigenschaften der *N,S*-Ketenacetale im Vergleich zu den Eigenschaften der *N,O*-Ketenacetale aussehen. Denn das Ziel der *N,S*-Ketenacetale war es, neben der Stabilitätssteigerung eine Absenkung der Reaktionstemperatur zu erreichen, und zwar durch Erhöhung der Elektronendichte im sechsgliedrigen Übergangszustand, genauer im Enaminteil des Ketenacetals. Dies sollte anhand der chemischen Verschiebungen im  $^1\text{H-NMR}$  als auch im  $^{13}\text{C-NMR}$  abgelesen werden können. Als Modell für alle Ketenacetale wurden die allyl-substituierten Verbindungen untersucht. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 16) sind einige chemischen Verschiebungen gegeneinander aufgeführt.

Position					$\Delta\delta/\text{ppm}$
	<b>3</b>	$\delta/\text{ppm}$	<b>102</b>	$\delta/\text{ppm}$	
HC(7)		4.58		5.69	+ 1.11
H <sub>3</sub> C(8)		1.41		1.70	+ 0.29
H <sub>2</sub> C(9)		4.14		4.33	+ 0.19
HC(10)		5.91		6.02	+ 0.11
H <sub>2</sub> C(11)		5.22 / 5.18		5.35 / 5.30	~ + 0.12
C(6)		144.5		136.0	- 8.5
C(7)		102.1		128.6	+ 26.5
C(8)		10.8		13.7	+ 2.9
C(9)		50.9		49.5	- 1.4
C(10)		133.2		132.9	- 0.3
C(11)		117.4		117.4	± 0

Tab. 16: Vergleich der NMR-Spektren von **3** und **102**.

Beim Allylrest als auch auf der Seite der Benzoylschutzgruppe ändert sich wenig. Die chemischen Verschiebungen bleiben nahezu unverändert. Gleiches gilt für die Methylgruppe H<sub>3</sub>C(8). Deutliche Differenzen gibt es jedoch in den Positionen 6 und 7. Der quaternäre Kohlenstoff C(6) befindet sich bei **102** in einem höheren Feld, die Abschirmung ist also grösser. Das Proton als auch das Kohlenstoffatom an der Position 7 sind tieffeldverschoben. Die Verschiebung der Werte an den Positionen 6 und 7 kann mit der geringeren Konjugation beim *N,S*-Ketenacetal erklärt werden. Das System ist elektronenärmer. Interessant ist noch, dass die Spektren von **3** bereits bei Raumtemperatur gut aufgelöst sind, wobei die Spektren des *N,S*-Ketenacetals bei Raumtemperatur speziell an den Positionen 9 und 7 stark verbreitert sind. Erst bei 80°C ist die Rotationsbarriere überwunden. Somit kann man sagen, dass der Doppelbindungscharakter von N-C(1) bei **102** stärker ausgeprägt ist.

Alles in allem kam es also anders als geplant: die Elektronendichte am Enaminteil des Ketenacetals hat nicht zu-, sondern abgenommen. Und dies sollte sich negativ auf die Aktivierungsenergie auswirken. Die Umlagerungstemperatur sollte höher liegen als bei den *N,O*-Ketenacetalen.

### 1.3.6. Aza-Claisen Umlagerungen mit *N,S*-Ketenacetalen

Die Vermutung aufgrund der chemischen Verschiebungen in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren, dass die Umlagerungstemperatur eher höher als niedriger sein müsste, bestätigte sich leider nach den ersten Umlagerungsversuchen. Wie bereits bei den *N,O*-Ketenacetalen wurden die Versuche in Dekalin als Lösungsmittel durchgeführt, um ein möglichst grosses Temperaturintervall zur Verfügung zu haben. Erst bei 180°C zeigt sich eine Reaktion (Abb. 81):

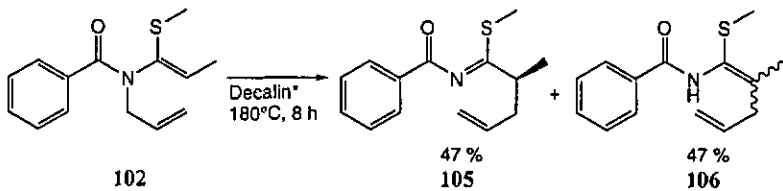


Abb. 81: Aza-Claisen Umlagerung von 102

Die Gesamtausbeute der Umlagerungsreaktion war mit 94 Prozent ausgezeichnet. Somit wurde ein Ziel erreicht. Die Stabilität der Ausgangsverbindung und der Produkte unter den thermischen Bedingungen hat sich dramatisch verbessert. Die Pyrolyse wie bei den *N,O*-Silylketenacetalen wurde hier nicht beobachtet. Leider wurden aber zwei Produkte isoliert, nämlich das primäre Umlagerungsprodukt 105 und sein Isomeres 106, welches als Isomerenmix vorlag. Wir vermuteten, dass das Produkt 106 aufgrund der hohen Reaktionstemperaturen und der langen Reaktionsdauer von 8 Stunden sich aus Produkt 105 geformt haben muss. Um dies nachzuprüfen, wurde Produkt 105 in Dekalin gelöst und während 2.5 Stunden auf 180°C erhitzt. Anhand des <sup>1</sup>H-NMR wurde anschließend die Verteilung zwischen 105 und 106 bestimmt. Diese betrug 59:41. Somit ist davon auszugehen, dass zwischen 105 und 106 bei 180°C ein Gleichgewicht herrscht. Im Falle des allylsubstituierten Ketenacetals hätte dies noch keine grossen Konsequenzen, sofern die Möglichkeit besteht, die beiden Substanzen 105 und 106 zu hydrolysieren und somit zum Imid 104 umzuwandeln. Mit den cyclohexenyl- und crotylsubstituierten Verbindungen hätte dies aber einen Verlust jeglicher Stereoselektivität zur Folge, und gerade die Selektivität ist bei der Claisen-Umlagerung so interessant.

Auch das crotylsubstituierte Ketenacetal 103 konnte bei 180°C umgelagert werden. Nach 23 Stunden bot sich folgendes Bild (Abb. 81):

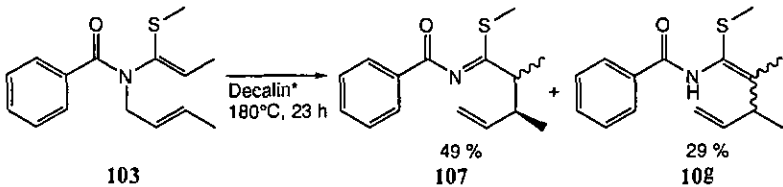


Abb. 81: Aza-Claisen Umlagerung von 103

Auch hier wurde deutlich, dass sich die Stabilitäten immens verbessert haben. Zum Vergleich: mit dem *N,O*-Ketenacetal 58 konnten nur ganze 13 Prozent Umlagerungsprodukt isoliert werden. Vermutlich aufgrund des Gleichgewichts zwischen 107 und 108 wurden beide Produkte als Isomerenmische isoliert.

Leicht anders präsentierte sich die Situation anhand des Ketenacetals 104. Das sekundäre Umlagerungsprodukt 110 konnte wie gewohnt isoliert werden. Die Ausbeute des primären Umlagerungsprodukts konnte nur anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bestimmt werden, da eine zweite Substanz den exakt gleichen *R<sub>f</sub>*-Wert aufwies (Abb. 82):

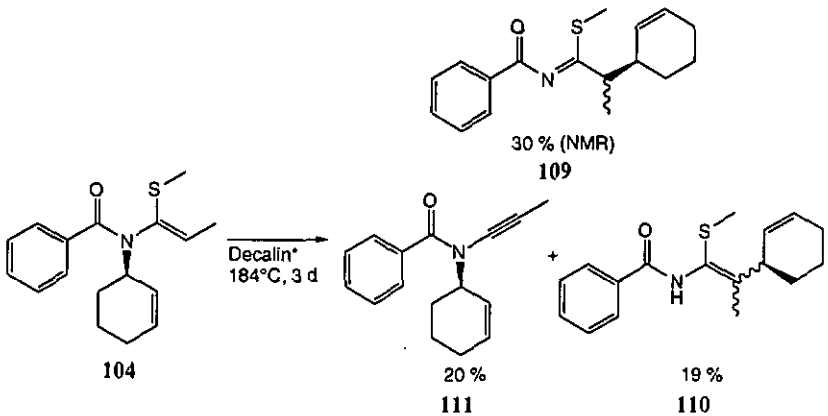


Abb. 82: Aza-Claisen Umlagerung von 104

Produkt 109 konnte also chromatographisch nicht isoliert werden. Die Lösung des Problems brachte die Tatsache, dass die primären Umlagerungsprodukte 105, 107 und 109 einfach hydrolysiert werden können. Die hierfür notwendigen Bedingungen für die Hydrolyse wurden durch Zufall entdeckt (Abb. 83):

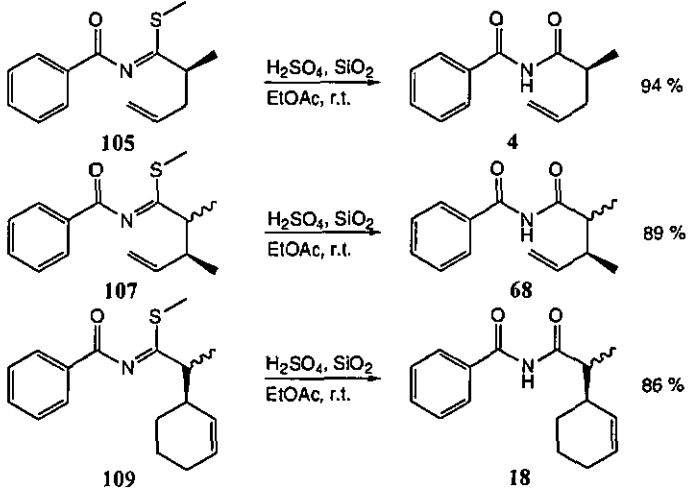


Abb. 83: Hydrolyse zu den Imiden 4, 68 und 18

Somit war es möglich, zumindest 110 zu isolieren, auch wenn 110 nicht rein erhalten werden konnte. Nachdem 109 ins 18 überführt worden war, blieb das zweite Produkt 111 übrig, welches unter diesen Bedingungen keine Reaktivität zeigte. Somit war es nun möglich, es säulenchromatographisch aufzureinigen und die Struktur zu lösen. Produkt 111 wurde durch Abspaltung von Thiomethanol gebildet.

Die Entschützung der sekundären Umlagerungsprodukte **106**, **108** und **110** gestaltete sich als unmöglich. Entweder sie zeigten sich als unreaktiv gegenüber den Hydrolysebedingungen oder sie hydrolysierten gänzlich, beispielsweise zu Benzamid oder Benzoesäure oder sie zersetzten sich total. Und dies, obwohl sich in der Literatur eine Menge Möglichkeiten zur Entschützung finden lassen. Erfolglos versucht wurden folgende Bedingungen:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  [173],  $\text{CF}_3\text{COOH/THF}$  [174],  $\text{EtOH/KOH}$  [175],  $\text{Aceton/H}_2\text{O/Mel}$  [176],  $\text{CH}_3\text{CN/AgNO}_3/\text{NBS}$  [177],  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$  [178,179],  $\text{HgCl}_2/\text{HgO/MeOH}$  [177], Piperidin [172], 37 %  $\text{HCl}$  [180,181].

#### 1.3.6.1. Weitere Umlagerungsversuche mit dem *N,S*-Ketenacetal **103**

An dieser Stelle waren wir daran interessiert nachzuprüfen, wie sich die *N,S*-Ketenacetale gegenüber den bei den *N,O*-Ketenacetalen teilweise erfolgreichen Katalysmethoden verhalten. Als Modellverbindung diente das crotylsubstituierte Ketenacetal **103**. Gegenüber Zink(II)-chlorid zeigt es bis  $150^\circ\text{C}$  in Dekalin keinerlei Reaktivität. Danach trat eine langsame Zersetzung ein. Gegenüber  $\text{Pd(II)}$  geschah bis  $110^\circ\text{C}$  in Toluol nichts. Bei dieser Temperatur trat jedoch eine Isomerisierung der Ketenacetal-Doppelbindung ein, wie wir es bereits bei der Bildung des *E*-Isomeren des cyclohexenylsubstituierten *N,O*-Ketenacetals **17** beobachtet hatten. Weitere Produkte wurden jedoch nicht gebildet. Ein Kontrollexperiment, bei dem das Ausgangsmaterial in Toluol auf  $110^\circ\text{C}$  jedoch ohne Anwesenheit des  $\text{Pd(II)}$  erhitzt wurde, ergab keine Reaktion. Das Ketenacetal blieb unverändert in der *Z*-Form.

## 1.4. Aza-Claisen Umlagerungen mit *N,O*- und *N,S*-Benzyl-ketenacetalen

### 1.4.1. Einleitung und Retrosynthese der Ausgangsprodukte

Nach den negativen Erfahrungen mit den Benzoyl-ketenacetalen, besonders in Hinblick auf die misslungene Lewis-Säure-Katalyse, war es von Interesse zu erfahren, wie sich die benzylsubstituierten Ketenacetale verhalten (Abb. 84):

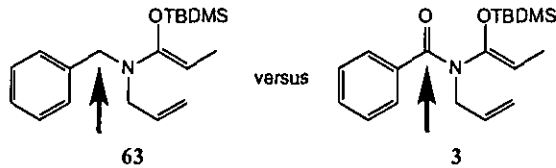


Abb. 84: Benzyl- vs. Benzoylsubstituent

Hierbei sollte untersucht werden, ob aza-Claisen Umlagerungen der Ketenacetale des Typs 63 unter Lewis-Säure Katalyse möglich sind. Denn die intramolekulare Acylierung, wie sie bei Molekülen des Typs 3 festgestellt worden ist, ist im Falle von 63 unmöglich. Somit wäre feststellbar, ob Lewis-Säuren überhaupt in der Lage sind, aza-Claisen Umlagerungen von *N,O*-Ketenacetalen zu katalysieren. Im direkten Vergleich der Ketenacetale 63 und 3 liesse sich zudem anhand der NMR-Spektren und der Stabilitäten einige Aussagen über den Einfluss der Benzyl- bzw. Benzoylschutzgruppe auf das System treffen. Dies ist auch mit dem Hintergrund interessant, dass *Andreas Franz* mit *N*-benzylsubstituierten *N*-Butadienyl-*N,O*-ketenacetalen keine Reaktivität im Hinblick auf die Tandemreaktion Diels-Alder / intramolekulare Acylierung feststellte - im Gegensatz zu den isopropylsubstituierten Analoga [15].

Die Retrosynthese für die Darstellung des Ketenacetals 63 sieht folgendermassen aus (Abb. 85):

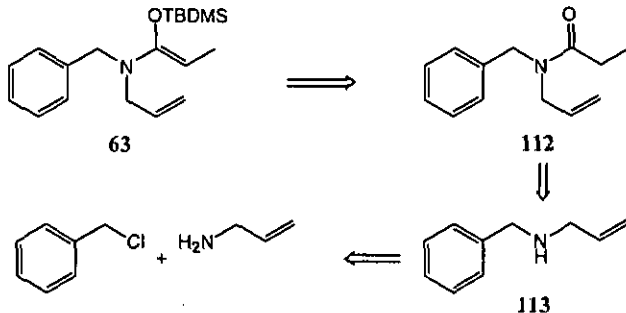


Abb. 85: Retrosynthese von 63

Ausgehend von den kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen Benzylchlorid und Allylamin wurde zunächst das Amin 113 hergestellt. Danach folgte die Acylierung zum Amid 112 und nachfolgend die Umwandlung ins Ketenacetal 63. Zudem war vorgesehen, mit dem

cyclohexenylsubstituierten Ketenacetal die gleichen Studien durchzuführen, da dieses die Tandem-Zwischenstufe am besten widerspiegelt. Die Synthese hierfür folgte dem gleichen Weg\*.

#### 1.4.1.1. Synthese der *N*-Alkenyl-*N*-benzylketen-*N,O*-silylacetale

Für die Darstellung der Amine **113** und **114** war eine Methode nach *Sigano* am geeignetsten [182] (Abb. 86):

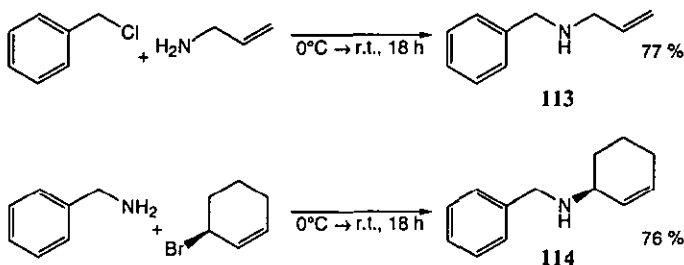


Abb. 86: Darstellung der Amine **113** und **114**

Hierbei wurde je nach Erhältlichkeit der Ausgangsprodukte ein grosser Überschuss an Amin vorgelegt und bei 0°C mit dem Halogenid versetzt, ohne die dabei sich bildende Säure der Reaktionsmischung abzuführen. Die Anwesenheit der grossen Mengen Amin verhinderte die Bildung von tertiären Aminen. Bei der folgenden Destillation konnten die überschüssigen Amine zurückgewonnen werden. Mit dieser Methode wurden **113** in 77 %iger und **114** in 76 %iger Ausbeute hergestellt.

Die korrespondierenden Amide **112** und **115** wurden folgend einer Vorschrift nach *Habisch* [183] hergestellt (Abb. 87):

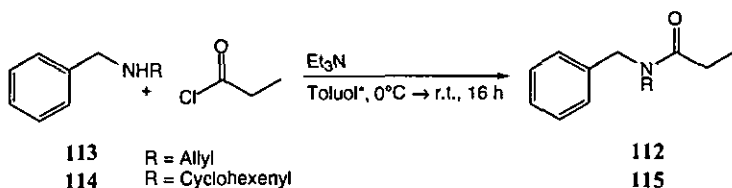


Abb. 87: Darstellung der Amide **112** und **115**

Hierbei wurde eine Lösung von Amin **113** oder **114** in Toluol und Triethylamin vorgelegt und bei 0°C mit Propionylchlorid versetzt. Anschliessend konnten 96 % des *N*-Allyl-*N*-benzylpropionamins **112** resp. 86 % des cyclohexenylsubstituierten Amids **115** isoliert werden. **112** wurde bereits von *Kitagawa* synthetisiert [184]. Die NMR-Spektren wiesen im Vergleich zu denen der benzoylsubstituierten Amide eine Besonderheit auf: bei Raumtemperatur zeigten sich die Signale von Rotameren. Erst bei 110°C war die Rotationsbarriere überwunden. Die Rotamere kommen aufgrund des Doppelbindungscharakters der Amidbindung zustande - und dieser ist mit dem Benzylsubstituenten stärker ausgeprägt als mit dem Benzoylsubstituenten.

\* Alle Arbeiten in diesem Kapitel wurden von *Jean-Mary Simone* im Rahmen seiner Diplomarbeit [222] durchgeführt. An dieser Stelle einen herzlichen Dank für seine Arbeit.

Anschließend erfolgte die Umsetzung zu den *N,O*-Ketenacetalen **63** und **116** (Abb. 88):

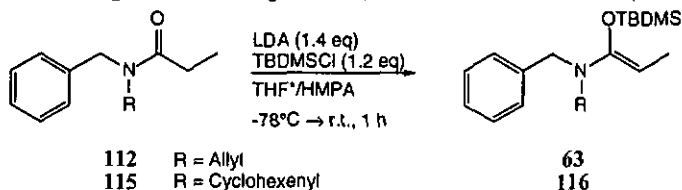


Abb. 88: Darstellung der Ketenacetale **63** und **116**

Die Methode von *Andreas Franz* erwies sich die geeignetste [15,16], welche er bereits anhand der Butadienyl-ketenacetale ausgearbeitet hatte. Hierbei wurden die Amide **112** und **115** zur einer Mischung aus LDA und THF getropft und anschliessend mit TBDMSCl gequenchet. Leider war es unmöglich, Ausbeuten der Produkte **63** und **116** zu berechnen, da diese Ketenacetale extrem hydrolyseempfindlich sind und neben einer kurzen Extraktion nicht weiter aufgereinigt werden konnten. Die Präsenz von **63** und **116** war aber anhand der NMR-Spektren sehr deutlich. Um die Reinheiten der Produkte zu verbessern, wurden verschiedene weitere Methoden und Variationen ausprobiert. Es zeigt sich, dass LHMDMS im Falle der Amide nur geringfügige Mengen umsetzt, also nicht reaktiv genug ist. Auch war die Präsenz des Kosolvens unbedingt notwendig. Eine andere Methode, Ketenacetale herzustellen, beruht auf der Anwendung von Triethylamin und TBDMS-Triflat [84]. Diese Methode konnte bei den benzoylsubstituierten Ketenacetalen angewendet werden, wengleich die Selektivitäten bezüglich *E* und *Z* nicht befriedigend waren. Jedoch: die  $\alpha$ -Protonen des Amids **112** waren für diese Bedingungen nicht azide genug, es fehlte die elektronenziehende Gruppe am Stickstoff.

An dieser Stelle interessieren wir uns für einen direkten Vergleich der NMR-Spektren zwischen den benzyl- und benzoylsubstituierten Ketenacetalen, um eventuell Vorhersagen über die Reaktivitäten machen zu können. Als Beispiele wurden die allylsubstituierten Verbindungen **3** und **63** gewählt (Tab. 17):

**3**

**63**

$\Delta\delta/\text{ppm}$

Position	$\delta/\text{ppm}$	$\delta/\text{ppm}$	$\Delta\delta/\text{ppm}$
HC(3)	7.60-7.47	7.36-7.16	~ -0.30
HC(4,5)	7.40-7.35	7.36-7.16	~ -0.30
HC(7)	4.58	3.69	- 0.89
H <sub>3</sub> C(8)	1.41	1.54	+ 0.13
H <sub>2</sub> C(9)	4.14	3.32	- 0.82
HC(10)	5.91	5.79	-0.12
H <sub>2</sub> C(11)	5.22 / 5.18	5.12/5.02	~ -0.10

Tab. 17: Vergleich der NMR-Spektren von **3** und **63**.

Aus der Tabelle stechen zwei Werte deutlich hervor: das Proton an der Position 7 ist bei **63** deutlich hochfeldverschoben, um praktisch ein ppm. Das heisst, es ist deutlich stärker



abgeschirmt als sein Pendant aus **3** und besitzt somit eine höhere Elektronendichte. Das Enamin ist also elektronreicher. Dies sollte sich sehr positiv auf die Aktivierungsenergie und damit auf eine tiefere Umlagerungstemperatur und tiefere Reaktionszeiten auswirken. Der Grund hierfür ist der fehlende Benzoylsauerstoff, welcher dem System Elektronen entzieht. Die Protonen an der Position 9 sind ebenfalls hochfeldverschoben, um fast den gleichen Betrag. Auch dies hängt mit dem Benzoylsauerstoff zusammen. An dieser Position wäre es jedoch vorteilhafter, elektronenärmer zu sein, da die C(9)-N-Bindung während der Umlagerung gebrochen wird. Bei den Katalysen von aza-Cope Umlagerung mit Lewis-Säuren wird genau dies erreicht. Somit ist es nun schwierig vor auszusehen, in welche Richtung sich das System bewegt, also ob die Umlagerung einfacher oder schwieriger sein wird.

#### 1.4.1.2. Aza-Claisen Umlagerung, thermisch und katalysiert

Obwohl die Ketenacetale **63** und **116** keine 100-prozentige Reinheit aufwiesen, wurden sie auf aza-Claisen Reaktivität untersucht. Um die Ausbeuten quantifizieren zu können, wurden die Rohprodukte der Silylierungsreaktionen direkt verwendet und die Ausbeuten der Umlagerungsreaktion auf die hierfür eingesetzten Mengen Amid **112** und **115** rückgerechnet. Geht man davon aus, dass die Umwandlung von Amid zu Ketenacetal quantitativ abließ, so sind diese Werte schliesslich repräsentativ für die Umlagerung. Bei der thermischen Umlagerung des *N,O*-Ketenacetals **63** gab es folgende Ergebnisse (Abb. 89 und Tab. 18):

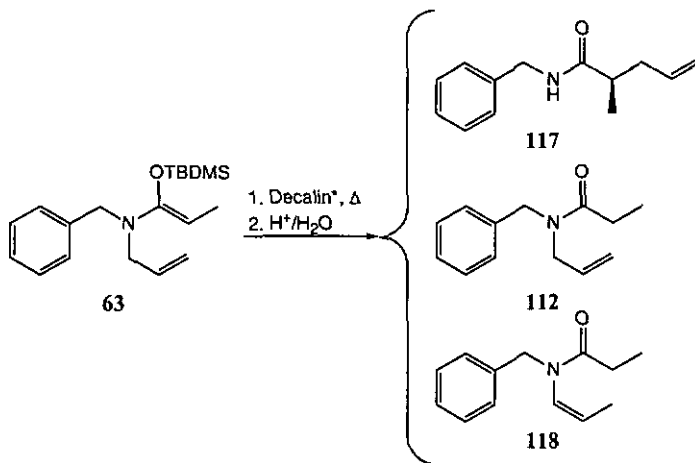


Abb. 89: aza-Claisen Umlagerung von **63**

T/°C	t/h	Ausbeute 117 (%)	Ausbeute 112 (%)	Ausbeute 118 (%)
135	45	28	16	10
135	4	7	nb	11
148	4	13	10	6
148	20	7	nb	6

Tab. 18: Ergebnisse der aza-Claisen Umlagerung von 63

Die für die Umlagerung nötige Temperatur lag wie bei den Benzoyl-ketenacetalen bei 135°C. Die bei dieser Temperatur nötige Reaktionsdauer lag jedoch deutlich höher. Neben dem Umlagerungsprodukt 117 und der hydrolysierten Ausgangssubstanz 112 konnte noch ein weiteres Produkt isoliert werden, das Produkt der Isomerisierung der allylischen Doppelbindung 118. Ähnliches wurde bereits bei Polyhetero-Claisen Umlagerungen beobachtet [135]. Bei der geplanten Umlagerung von *S*-Allylthioimidaten konnten nach der Reaktionszeit ganze 93 % dieses Isomerisationsprodukts isoliert werden. Die Reaktionstemperatur lag hier bei 150°C. Wie es zu diesem Produkt kommt steht nicht ganz fest. Möglicherweise isomerisiert die Ausgangsverbindung aufgrund der hohen Temperaturen die Doppelbindung. Vielleicht bleibt aber auch das System auf einer ersten Stufe der Umlagerung stehen, womit die Doppelbindung isomerisiert. Während im Literaturbeispiel ein Gemisch aus *E* und *Z* isoliert wird, erhielt *Jean-Mary Simone* ausschliesslich das *Z*-Isomer. Die eine Möglichkeit ist, dass es selektiv gebildet wurde. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass bei der Isolierung der Reaktionsprodukte das *E*-Isomer nicht isoliert werden konnte. Neben den drei Produkten fiel eine ganze Reihe an Substanzen an, was die Isolierung sehr erschwerte. Möglicherweise befand sich das andere Isomer dort darunter.

Bei gleicher Temperatur aber deutlich kürzeren Reaktionszeiten wurde entsprechend weniger Umlagerungsprodukt isoliert, interessanterweise aber gleichviel Isomerisationsprodukt 118. Zunächst wurde gehofft, mit höheren Temperaturen aber kürzeren Reaktionszeiten die Ausbeuten steigern zu können. Jedoch wurden bei 148°C nach 4 Stunden deutlich weniger Produkte isoliert, ebenso bei längerer Reaktionsdauer.

Umlagerungsversuche mit dem cyclohexenylsubstituierten Ketenacetal 116 verliefen ohne Ergebnisse. Ketenacetal 116 wurde zunächst unter obigen optimalen Bedingungen zur Reaktion gebracht, allerdings konnten neben dem hydrolysierten Ausgangsprodukt 115 keine interessanten Substanzen isoliert werden. Anschliessend wurden verschiedene Versuche gefahren, bei denen die Reaktion teilweise bis auf 185°C erhöht wurde. Ausser Zersetzung wurde aber keine Reaktion beobachtet. Im Hinblick auf die geplante Tandemreaktion sind diese Ergebnisse unattraktiv, denn gerade der Cyclohexenylsubstituent ist für uns interessant.

Wie geplant wurden mit dem Ketenacetal 63 auch Katalyseversuche unternommen. Wir waren daran interessiert herauszufinden, ob ohne die Benzoylgruppe eine Lewis-Säure Katalyse möglich ist. Zu diesem Zweck wurde das Ketenacetal 63 mit verschiedenen Äquivalenten Zink(II)chlorid bei verschiedenen Temperaturen (bis 110°C) zur Reaktion gebracht. In keinem Fall konnte jedoch Umlagerungsprodukt isoliert werden. Das Ausgangsprodukt reagierte nicht. Bei der Verwendung von Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, welches die Umlagerung des allylsubstituierten Ketenacetals 63 katalysierte, konnten bei 0°C als auch bei 50°C nach der Reaktion weder Ausgangsverbindung noch Umlagerungsprodukt isoliert werden.

#### 1.4.1.3. Aza-Claisen Umlagerung mit *N*-Allyl-*N*-benzyl-*N,S*-ketenacetal

Zum Abschluss wollten wir noch untersuchen, wie sich die benzylsubstituierten *N,S*-Ketenacetale im Hinblick auf die aza-Claisen Umlagerung verhalten. Aus diesem Grund sollte aus

dem *N*-Allyl-*N*-benzyl-propionylamin **112** das entsprechende *N,S*-Ketenacetal **119** synthetisiert und in der aza-Claisen Umlagerung untersucht werden.\*

#### 1.4.1.4. Darstellung des *N*-Benzyl-*N,S*-ketenacetals (**119**)

Der erste Schritt zur Darstellung des Ketenacetals **119** war die Darstellung des Thioamids **120** (Abb. 90):

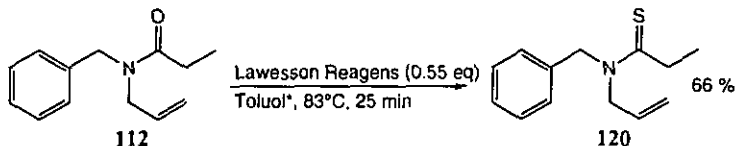


Abb. 90: Darstellung des Thioamids **120**

Ausgehend vom bereits bekannten Amid **112** konnte das Thioamid **120** nach der gängigen Methode dargestellt werden [48,155,157,175]. Auch hier zeigt es sich, dass die beste Methode darin besteht, die Reaktionsmischung direkt auf eine Kieselsäule aufzutragen und nicht eine Extraktion mit anschließender Evaporation durchzuführen. Die Ausbeute konnte so bis auf 66 Prozent gesteigert werden. Im Gegensatz zu seinem benzoylsubstituierten Pendant **95** waren im NMR-Spektren zwei Rotamere sichtbar. Die Rotationsenergiebarriere konnte trotz Erhöhung der Temperatur nicht überschritten werden. Zum Vergleich: beim Amid **112** war dies bei 110°C möglich. Verantwortlich ist wieder das Fehlen des elektronegativen Benzoylsauerstoffs, so dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff für die partielle Doppelbindung zur Verfügung steht. Zudem scheint die längere C-S-Bindung den Doppelbindungscharakter zu stärken.

Die Darstellung des *N,S*-Ketenacetals **119** folgte wieder der Methode nach *Gompper* und *Elser* [165] (Abb. 91):

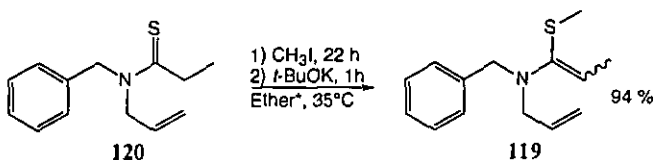


Abb. 91: Darstellung des Ketenacetals **119**

Allerdings war es hier nicht möglich, die Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen. Zunächst musste bei 35°C die Reaktionsmischung aus Methyljodid und Thioimid **120** während 22 Stunden erhitzt werden, bis sich im Reaktionsgefäß ein Salzniederschlag bildete. Erst danach konnte mit der Base *t*-BuOK zum Ketenacetal **119** umgewandelt werden. Scheinbar ist hier die Bildung des quaternären Iodids, der Zwischenstufe der Reaktion, nicht so sehr begünstigt als mit der Benzoylgruppe. Ausserdem zeigte sich ein weiterer Effekt. Das Isomenverhältnis *Z:E* betrug 4.3:1. Neben einer Filtration durch Celite war keine weitere Aufreinigung des Reaktionsgemisches möglich, da **119** sich als sehr hydrolyseinstabil herausstellte. Somit wurde

\* Die Versuche hierzu wurden von *Jimena Fernandez* im Rahmen eines ERASMUS-Austauschprogrammes durchgeführt. Ein herzliches Dankeschön hierfür für Ihre Arbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt *Carlos Tardon*, meinem ehemaligen Auszubildenden im zweiten Lehrjahr, welcher die Reaktionen optimiert, die Ausbeuten teilweise erheblich gesteigert und die Substanzen in einer publizierbaren Form analysiert hat.

dieses Reaktionsgemisch direkt für die aza-Claisen Umlagerung eingesetzt und die Ausbeuten auf das eingesetzte Thioamid zurückgerechnet.

#### 1.4.1.5. aza-Claisen Umlagerung mit 119

Auch die Umlagerungsversuche mit dem *N,S*-Ketenacetal 119 verliefen unbefriedigend. Wie bereits bei den benzoylsubstituierten *N,S*-Ketenacetalen waren hohe Reaktionstemperaturen notwendig (Abb. 93):

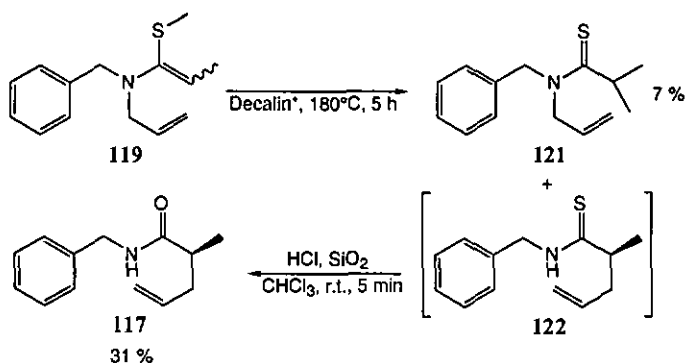


Abb. 93: aza-Claisen Umlagerung mit 119

Neben der Bildung des primären Umlagerungsprodukts 122 wird hier eine neue Substanz gebildet: unter den Reaktionsbedingungen scheint das Ketenacetal 119 zum Thioimid 121 zu isomerisieren, es findet ein 1,3-Methylshift statt. Diese Substanz konnte Flashchromatographisch abgetrennt und gereinigt werden. Das primäre Umlagerungsprodukt 122 konnte zwar ebenfalls abgetrennt werden, es zeigt sich ohne Lösungsmittel als nicht besonders stabil. Aus diesem Grunde wurde es direkt hydrolysiert, so dass die Ausbeuten bestimmt werden konnten. Insgesamt 31 Prozent Umlagerungsprodukt 117 konnten so isoliert werden. Im Gegensatz zu den benzoylsubstituierten *N,S*-Ketenacetalen waren die Ausbeuten hier deutlich geringer. Das liegt vermutlich an der weitaus geringeren Stabilität des Ketenacetals. Weitere Versuche mit dieser Art von Ketenacetalen erschienen uns als nicht sinnvoll.

## 1.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der aza-Claisen Umlagerungen in Bezug auf die Weiterentwicklung der Tandem-Reaktionen und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese von *N,O*- und *N,S*-Ketenacetale beschrieben. Anschliessend wurden Studien über deren Reaktivität in einer aza-Claisen Umlagerung durchgeführt, thermisch und katalysiert (hier illustriert anhand der benzoyl- und allylsubstituierten Ketenacetale (Abb. 94)):

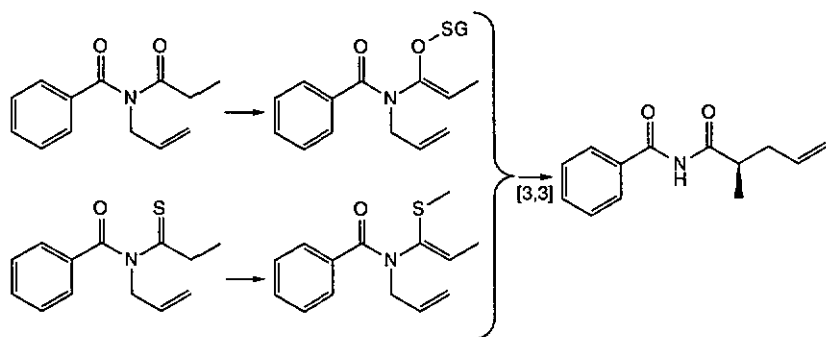


Abb. 94: *N,O*- und *N,S*-Ketenacetale und aza-Claisen Umlagerung

Leider muss an dieser Stelle gesagt werden, dass die von uns untersuchten *N,O*- und *N,S*-Ketenacetale zwar prinzipiell in einer aza-Claisen Umlagerung reagieren können, dies aber in unbefriedigender Weise. Thermisch waren 48 Prozent Umlagerung das Maximum. Eine Katalyse der Umlagerung war nur mit dem allylsubstituierten Ketenacetal möglich.

In Bezug auf die Tandem-Reaktion Diels-Alder Zyклоaddition / aza-Claisen Umlagerung bedeutet dies, dass für die zweite Stufe der Reaktion bislang keine befriedigenden Konditionen gefunden werden konnten. Eine Umlagerungstemperatur von 135°C ist für eine Tandem-Reaktion deutlich zu hoch. Dies bedeutet, dass vielmehr die Sequenz Diels-Alder / intramolekulare Acylierung bevorzugt wird, sofern das Dienophil die für die Acylierung nötigen Funktionalitäten aufweist. Somit ist die Richtung für die Zukunft abgesteckt: für die Tandem-Reaktion Diels-Alder / intramolekulare Acylierung sollten die *N,O*-Ketenacetale verwendet werden. Die Herstellung dieser Ketenacetale ist einfach, variabel und liefert exzellente Ausbeuten. Interessant hierbei wäre es noch zu testen, wie sich diese Tandem-Reaktion in Anwesenheit der Benzoylschutzgruppe verhält. Bekanntlich wurden diese Tandem-Reaktionen bislang nur mit *N*-Alkyl- oder *N*-benzylsubstituierten Ketenacetalen durchgeführt. Die Ausbeuten lagen hier bei maximal 50 Prozent. In der vorliegenden Arbeit aber wurde gezeigt, dass die benzoylsubstituierten Ketenacetale deutlich höhere Stabilitäten aufweisen. Möglicherweise ist auf diese Weise bei der Tandem-Reaktion Diels-Alder / intramolekulare Acylierung noch etwas zu verbessern. Dies würde auch die Möglichkeit offen lassen, nach der Tandem-Reaktion entweder die Schutzgruppe abzuspalten oder aber eine intramolekulare Heck-Reaktion durchzuführen. Dies würde zu einem tricyclischen Molekül führen (Abb. 95):

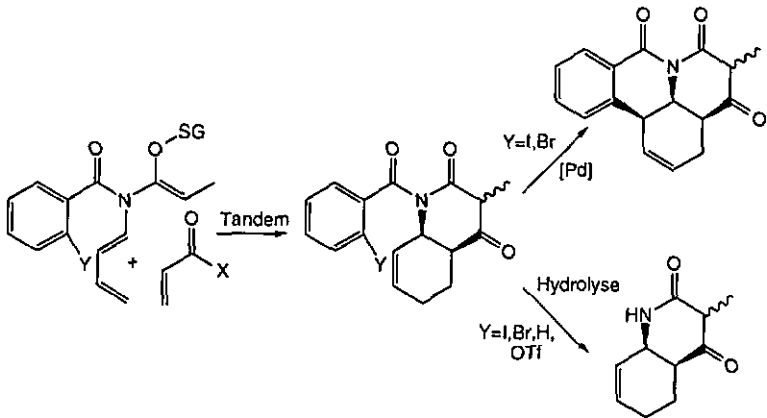


Abb. 95: Tandem Diels-Alder / intramolekulare Acylierung mit *N*-Benzoyl-ketenacetalen?

Die Tandem-Reaktion Diels-Adler / Claisen-Umlagerung sollte mit den *O,O*-Ketenacetalen durchgeführt werden, wie es von Jörg Velker entwickelt wurde [10]. Da die Ireland-Claisen Umlagerung bei deutlich tieferen Temperaturen abläuft, kann die Umlagerung anstelle der Acylierung durchgeführt werden. Der einzige Nachteil der *O,O*-Ketenacetale ist deren schwierige Herstellung. Um die richtigen *E/Z*-Selektivitäten zu erhalten sind komplexe Reaktionsbedingungen sowie ein spezielles THF/Me-THF/HMPA-Gemisch und sehr tiefe Temperaturen (-110°C) notwendig. Aber diese Probleme wurden mittlerweile gelöst. Auch wurde das HMPA bereits durch DMPU substituiert.

## 1.6. Versuche zur intramolekularen Diels-Alder Reaktion mit *N*-Butadienyl-*N*-benzoyl-amiden

### 1.6.1. Einleitung

Nach den überraschenden Ergebnissen mit der intramolekularen Acylierung kam uns die Idee, diese Eigenschaften unseres Systems anderweitig zu nutzen. Zur Erinnerung: die *N*-Alkenyl-*N*-propionyl-benzamide des Typs 3 zeigten bei Behandlung mit der Lewis-Säure Zink(II)-chlorid keine Umnagerungsreaktion, sondern eine intramolekulare Acylierung (Abb. 96):

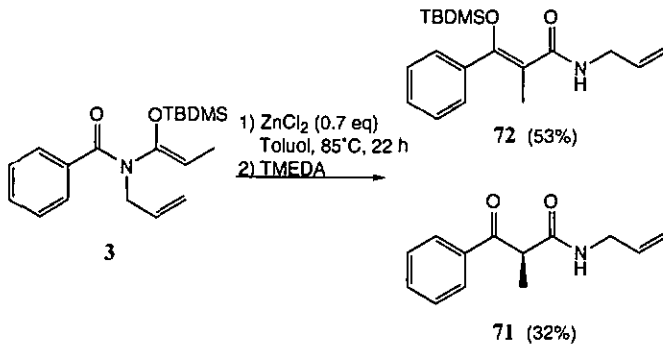


Abb. 96: Intramolekulare Acylierung von 3

Das Ziel lag nun darin, die Acylierungseigenschaften der *N,O*-Ketenacetale oder der *N,O*-Enolate zu nutzen, um Moleküle des Typs 122 und später Triene wie 123 herzustellen (Abb. 97):

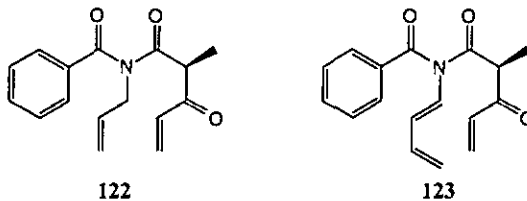


Abb. 97: Via Acylierung zu Trienen

Andreas Franz untersuchte während seiner Doktorarbeit Tandemreaktionen des Typs Diels-Alder / Intramolekulare Acylierung. Diese funktionierten sehr gut mit isopropylsubstituierten Ketenacetalen und Acrylsäurechlorid als Dienophil [15]. Setzte er aber Methacrylsäurechlorid oder Crotylsäurechlorid ein, so ergaben sich nur noch minimale Ausbeuten [14]. Nach der Substitution der Isopropylgruppe am Stickstoff durch eine Benzylgruppe wurde gar überhaupt keine Tandemreaktion mehr beobachtet, das System war also äusserst limitiert. Gerade bei Anwendungen in der Naturstoffsynthese jedoch ist es von Bedeutung, die Systeme den Anforderungen variabel anpassen zu können. Die Idee lag nun darin, mit 123 eine Art von Molekülen herzustellen, die nach der Acylierung die Struktureinheiten Dien und Dienophil im gleichen Molekül vereinigen. Gelingt anschliessend eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion, so

wären wir anschliessend bei den gleichen Strukturen wie nach einer Tandem-Reaktion Diels-Alder / Intramolekulare Acylierung. Wie die Reaktivitäten in Anwesenheit weiterer Substituenten sind, müsste noch untersucht werden. Zudem hätte dieser Weg einen weiteren Vorteil: durch den Benzoylsubstituenten am Stickstoff besäßen wir eine leicht abspaltbare Schutzgruppe.

Die Aufgabe bestand nun darin, zunächst die Reaktivitäten des Ketenacetals **3** gegenüber der intermolekularen Acylierung zu ermitteln. Eventuell sollte auch in Betracht gezogen werden, nicht das Ketenacetals zu acylieren, sondern das Enolat. Nach Abklärung dieser Frage würde es darum gehen, diese Ergebnisse zur Herstellung des Triens **123** zu verwenden und erste intramolekulare Diels-Alder Reaktionen durchzuführen.

### 1.6.1.1. Kurze Literaturübersicht über intramolekulare Diels-Alder Reaktionen mit Amidin und Aminen

Die  $[4\pi+2\pi]$ -Zykloaddition ist eine der am häufigsten verwendeten Reaktionen. Dadurch, dass zwei Bindungen gleichzeitig gebildet werden und in einem Schritt bis zu vier Stereozentren gebildet werden können, besitzt diese Reaktion ein enormes Potential in der organischen Synthese, besonders bei der Bildung von Zyklen. Meistens sind diese Reaktionen mit guten Ausbeuten, milden Reaktionsbedingungen und hoher Stereoselektivität verbunden [185]. Befinden sich nun das Dien und das Dienophil im gleichen Molekül und sind diese Einheiten selber zyklisch, so ist es möglich, sehr schnell sehr komplizierte Struktureinheiten aufzubauen (Abb. 98). Dies ist besonders im Hinblick auf Totalsynthesen von Naturstoffen interessant.

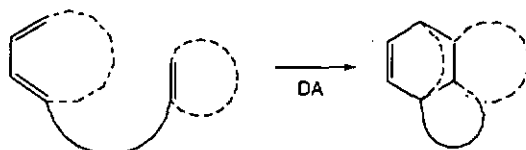


Abb. 98: Aufbau komplexer Struktureinheiten

Die meisten Beispiele finden sich in der Literatur für acryloylsubstituierte Dienamine und deren Derivate. Der Vorteil der Dienophile hier ist die Aktivierung durch die Amidgruppe. Je elektronärmer die Doppelbindung des Dienophils ist, desto reaktiver ist es (Abb. 99):



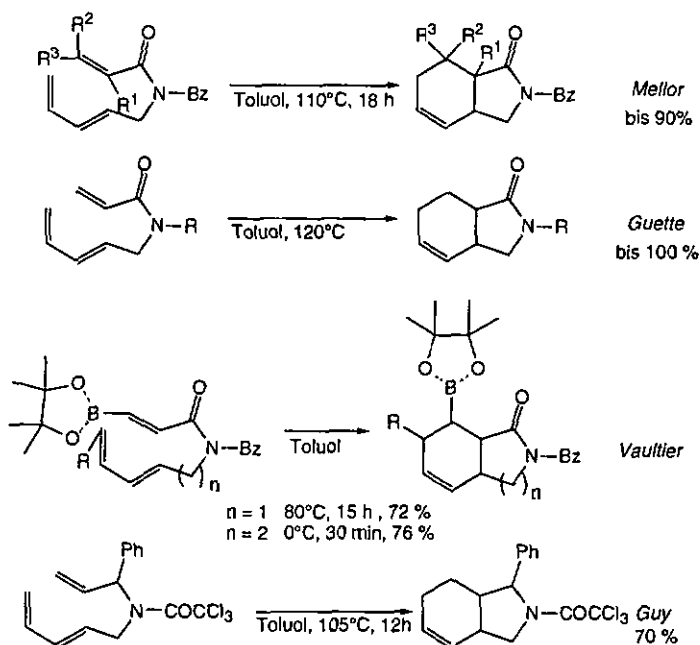


Abb. 99: Intramolekulare Diels-Alder Reaktionen

*Mellor* [186] und *Guette* [187] setzten sehr ähnliche Moleküle in intramolekularen Diels-Alder Reaktionen um. Hierbei waren zwischen 110°C und 120°C notwendig, wobei sie exzellente Ausbeuten erzielten. *Vaultier* aktivierte das Dienophil durch die Einbindung von Boronaten [188]. Hierdurch befindet sich praktisch eine Lewis-Säure im Molekül, wodurch die Doppelbindung für die Diels-Alder Reaktion aktiviert wird. Durch diese Massnahme konnte die Zyklisierungstemperatur um rund 30°C abgesenkt werden. Wird der Linker zwischen dem Diensystem und dem Stickstoff verlängert, so vereinfacht sich auch die Diels-Alder Reaktion. Nur noch 0°C sind notwendig. *Guy* zeigte, dass auch ein starrer Substituent in der allylischen Position die intramolekulare Diels-Alder Reaktion nicht verunmöglicht [189].

Beispiele, bei denen das Butadienylsystem ohne Linker direkt mit dem Stickstoff verbunden sind, finden sich für die intramolekulare Diels-Alder Reaktion nicht oft. Zwei verschiedene Vertreter sind in Abb. 100 zusammengestellt.

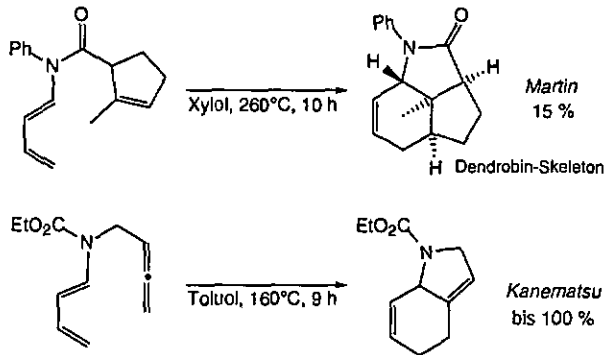


Abb. 100: Intramolekulare Diels-Alder Reaktionen

*Martin* veröffentlichte ein Beispiel einer Zyklisierung von Dienamiden, bei denen unaktivierte, trisubstituierte Dienophile zum Einsatz kommen [190]. Ziel war die Darstellung des Dendrobin-Skeletons. Leider erhielt er nur 15 % Ausbeute mit einem *cis/trans*-Gemisch von 3.5:1. *Kanematsu* vereinfachte die Zyklisierung mittels eines Allens als Dienophil [191]. Als Grund für die guten Ausbeuten und die niedrigen Reaktionstemperaturen führt er die bessere  $\pi$ -Überlappung im Übergangszustand durch das Allen an.

Auch *Wolfgang Oppolzer* publizierte intramolekulare Diels-Alder Reaktionen [192]. Sein Ziel war die Totalsynthese von Pumiliotoxin [193,194] (Abb. 101):

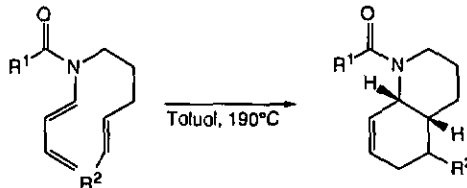


Abb. 101: Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Hierbei erhielt er mit  $R^1=CH_3$  und  $R^2=H$  nach 16 Stunden 59 % Produkt, mit  $R^1=OCH_3$  und  $R^2=H$  nach 24 Stunden 84 % Produkt und mit  $R^1=OCH_3$  und  $R^2=CH_3$  nur 36 % Produkt sowie 47 % eines Zersetzungsprodukts der Ausgangsverbindung, wo der Butadienylrest fehlt. Bei allen Reaktionen wurde ausschliesslich das *cis*-Produkt gebildet. Er erklärt dies mit der Bevorzugung des *endo*-Übergangszustands, welcher durch die gute Überlappung der Amid- $\pi$ -Elektronen mit den Dien- $\pi$ -Elektronen begünstigt wird. Nur beim *endo*-Übergangszustand befinden sich die  $\pi$ -Elektronen in einer Ebene. Die schlechte Ausbeuten der Diels-Alder-Reaktion erklärt er damit, dass durch die zusätzliche Methylgruppe die Zykloaddition zu stark verlangsamt wird. Verkürzt er die Kohlenstoffkette um einen Kohlenstoff, so findet die Zyklisierung bereits bei 160°C statt.

Ähnliche Ergebnisse erzielte *Witiak* [195]. In Anlehnung an die Ergebnisse von *Oppolzer* synthetisierte er mit der intramolekularen Diels-Alder Reaktion ein Zwischenprodukt für Inhibitionsstudien (Abb. 102):

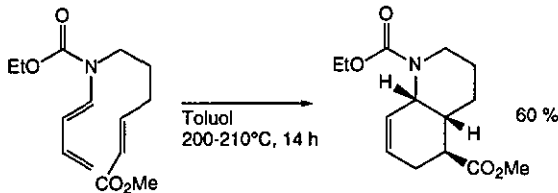


Abb. 102: Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Wird die Amidgruppe auf die Seite des Dienophils gesetzt, so sahen bei Studien von *Oppolzer* [192] die Selektivitäten anders aus (Abb. 103):

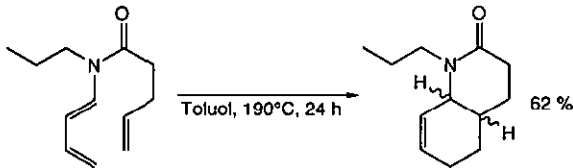


Abb. 103: Intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Nach 24 Stunden Reaktionsdauer konnten 62 % des Zyklisierungsprodukts isoliert werden, allerdings als Mischung der *cis* und *trans*-Isomeren [192]. Bedingt durch die Intramolekularität führt der *exo*-Übergangszustand im Fall, wo sich die Amidgruppe im Dienophilpart befindet, zu einer besseren Überlappung der Reaktionspartner. Da Diels-Alder Reaktionen jedoch bevorzugt via dem *endo*-Übergangszustand ablaufen [12], ist die Folge eine Reaktionsmischung.

### 1.6.2. Acylierungsversuche mit dem *N,O*-Silylketenacetal 3

Die ersten Versuche wurden mit dem *N,O*-Silylketenacetal 3 durchgeführt. Dieses ist leicht synthetisch zugänglich und sollte uns als Modell für das *N*-butadienylsubstituierte Ketenacetal dienen. 3 wurde in Toluol mit Zink(II)chlorid und Benzoylchlorid versetzt (Abb. 104):

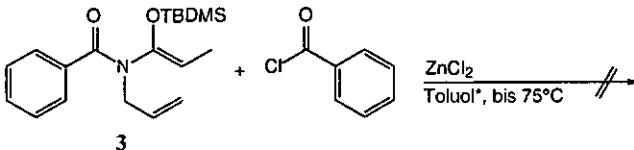


Abb. 104: Versuch zur Acylierung von 3

Leider zeigte 3 gegenüber Benzoylchlorid in Gegenwart von 0.7 eq. Zink(II)-chlorid keine Reaktivität. Auch in THF änderte sich dies nicht. Die 75°C wurden zunächst nicht überschritten, um die intramolekulare Acylierung zu vermeiden. In einem weiteren Versuch wurden ein grosser Überschuss an Benzoylchlorid (10 eq) verwendet. Auch hier gab es in Toluol bis 75°C keine Reaktion. Nun wurde trotz der Gefahr der intramolekularen Acylierung die Temperatur schrittweise erhöht. Bei 110°C zeigte sich schliesslich eine Veränderung im Reaktionskolben - die Reaktionsmischung hatte polymerisiert.

Hier sind wieder Ergebnisse von *Andreas Franz* interessant [14]. Er versuchte die Tandem-Reaktion von 12 mit Lewis-Säuren zu katalysieren (Abb. 105):

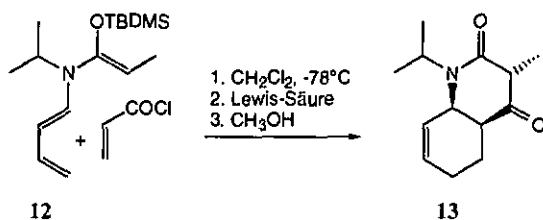


Abb. 105: Versuch der Katalyse der Tandem-Reaktion von *Andreas Franz*

Hierbei machte er die Entdeckung, dass mit Lewis-Säuren wie Zink(II)-chlorid, Aluminium(III)-chlorid und Titan-tetrachlorid die Ausbeuten durchweg um rund 12 Prozent gegenüber den unkatalysierten Varianten sanken. Er vermutete nun, dass die geringeren Tandem-Ausbeuten mit einer Bevorzugung der Acylierung zusammenhängt. Dies wurde von *Rathke* Anhand der Acylierung von Ketonsilylenolethern beschrieben [196]. Dadurch würde ein Teil des Startmaterials sozusagen "in den falschen Kanal" gelangen, womit schlussendlich die Ausbeute sinkt. Aufgrund unserer obiger Ergebnisse scheint dies aber nicht der Fall zu sein. Die Gründe für seine niedrigeren Ausbeuten müssen woanders liegen, möglicherweise sogar in der Aufarbeitung, wie wir es bei den intramolekularen Acylierungen festgestellt haben. Bei einem anderen Versuch testete er die Reaktivität vom Ketenacetal **12** gegenüber Benzoylchlorid. Ohne Zugabe von Lewis-Säure erhitzte er die Reaktionsmischung in THF bis zum Rückfluss, wobei keine Reaktion festgestellt werden konnte.

### 1.6.2.1. Acylierung des Enolats

#### Erste Versuche

Nach den negativen Ergebnissen mit dem Ketenacetal **3** wurde nun die Acylierung via dem *in situ* hergestellten Enolat versucht. Alkylierungen und Acylierungen von Imid-Enolaten sind literaturbekannt [85-87, 197-200]. *Evans* setzte beispielsweise *N*-Acyl-oxazolidone mit der Base LHMDS und Säurechlorid in 70 bis 93 Prozent Ausbeute um. Zunächst wurden die Reaktivitäten gegenüber dem Benzoylchlorid getestet (Abb. 106):

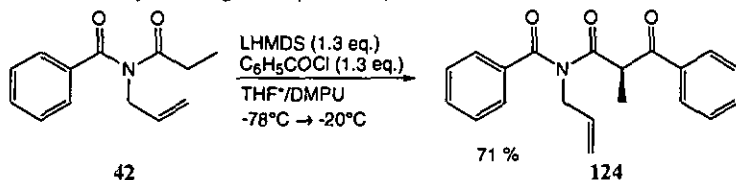


Abb. 106: Umsetzung von **42** mit Benzoylchlorid

Bereits der erste Versuch verlief sehr vielversprechend. **42** wurde zunächst mit der Base LHMDS enolisiert und anschliessend mit Benzoylchlorid versetzt. Bei  $-20^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionsmischung schliesslich mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet.

Mit Acrylsäurechlorid konnte jedoch unter den exakt gleichen Reaktionsbedingungen kein Acylierungsprodukt festgestellt werden. Es gab zwar eine Reaktion, aber bei der Aufarbeitung bildete sich stets ein Polymer. Es wurden verschiedene Versuche unternommen und verschiedene Reaktionsführungen und Aufarbeitungsmethoden ausprobiert. Doch auch die Zugabe des Enolats via einer Kanüle zum Säurechlorid änderte nichts [85,87]. Auch wurde die Reaktionsmischung bei

verschiedenen Temperaturen und auf verschiedene Arten gequench (bei  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, direkte Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , Extraktion ohne  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Doch das Ergebnis blieb immer gleich.

Nach diesem enttäuschendem Ergebnis wollten wir das Acylierungsverhalten der Enolate von **42** genauer untersuchen. Es interessierte uns, wie es sich gegenüber verschiedenen Acylierungsreagenzien verhält und auf welche Weise Ausbeuten und Selektivitäten zu beeinflussen sind.

#### Acylierung mit Propionsäurechlorid

Zunächst wurde das Verhalten gegenüber Propionsäurechlorid untersucht. Hierbei gab es ein überraschendes Ergebnis (Abb. 107):

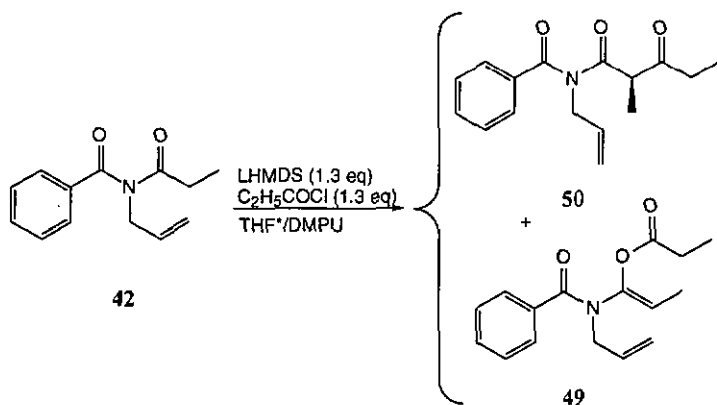


Abb. 107: Acylierung von **42** mit Propionsäurechlorid

Neben dem Acylierungsprodukt **50** wurde noch ein zweites Reaktionsprodukt **49** isoliert. Dieses *O*-Acylierungsprodukt wurde bereits bei den Versuchen zur Herstellung der Imide erhalten. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 19) sind die Ergebnisse der Versuche unter unterschiedlichen Bedingungen aufgeführt. Die Reaktionsprodukte **50** und **49** wurden gemeinsam isoliert und deren Verhältnis via  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.

Eintrag	Zugabe Säurechlorid bei $T/^{\circ}\text{C}$	besondere Bedingungen	Quench bei $T/^{\circ}\text{C}$	Anteil <b>50</b> (%)	Anteil <b>49</b> (%)	Gesamtausbeute (%)
1	-80		-20	64	36	75
2	-80	ohne DMPU	-20	61	39	81
3	-60		-20	49	51	69
4	-20		-20	29	71	72
5	-20	1.3 eq. $\text{ZnCl}_2$	-20	16	84	75
6	-80	1.3 eq. $\text{ZnCl}_2$	-20	29	71	72

Tab. 19: Variation der Bedingungen

Aus obiger Tabelle wird deutlich, dass die *O*-Selektivität mit höherer Reaktionstemperatur zunimmt. Während bei  $-80^{\circ}\text{C}$  nur 36 % am Sauerstoff acyliert wird, sind es bei  $-20^{\circ}\text{C}$  schon 71 Prozent. DMPU hat praktisch keinen Einfluss (Eintrag 2). Interessant war das Ergebnis nach der Umwandlung ins Zink-Enolat. Hier drehen sich die Selektivitäten zugunsten der *O*-Acylierung um. Unsere Ergebnisse decken sich teilweise mit den von *Köll* gemachten Untersuchungen [200]. Er verwendete bei der Acylierung von *N*-Propionyl-oxazolidinonen, welche an Zucker gebunden sind, verschiedene Säurechloride. Im Gegensatz zu *Evans* [198] fand er immer einen gewissen Anteil an *O*-Acylierungsprodukt. Die Ausbeuten lagen durchweg bei rund 60 Prozent. Die C:O-Selektivität betrug mit Benzoylchlorid 10:1 und mit Propionylchlorid 2:1.

Acylierungsversuche wurden auch mit Propionsäureanhydrid durchgeführt. Hierbei wurde das Enolat bei  $-80^{\circ}\text{C}$  zum Anhydrid gegeben. Nach 1.5 Stunden war die Reaktion beendet. Hierbei konnten 32 % Produkt **50** und 68 % **49** mit einer Gesamtausbeute von 68 Prozent isoliert werden. Auch hier wurde bevorzugt am Sauerstoff acyliert. Somit scheint es, als dass mit unreaktiven Acylierungsreagenzien bevorzugt am Sauerstoff acyliert wird. Interessant ist aber, dass sich dies nicht mit den Selektivitäten bei verschiedenen Temperaturen deckt. Denn mit Propionsäurechlorid wird bei tieferen Temperaturen bevorzugt am Kohlenstoff acyliert. Propionsäureethylester erwies sich als unreaktiv.

Inwiefern diese Ergebnisse für die misslungene Acylierung mit Acrylsäurechlorid von Bedeutung sind, ist Spekulation. Möglich aber ist, dass mit Acrylsäurechlorid bevorzugt der Sauerstoff acyliert wird und dieses Reaktionsprodukt bei der Aufarbeitung sich als nicht stabil erweist.

### Reaktivitäten verschiedener Acylierungsreagenzien

Als nächstes war es von Interesse herauszufinden, wie sich die Reaktivitäten verschiedener Acylierungsreagenzien verhalten. Hierfür wurden Benzoessäurederivate gewählt. Als Basis diente die oben bereits durchgeführte Reaktion. Neben dem Acylierungsprodukt wurden verschiedene weitere Reaktionsprodukte isoliert (Abb. 108).

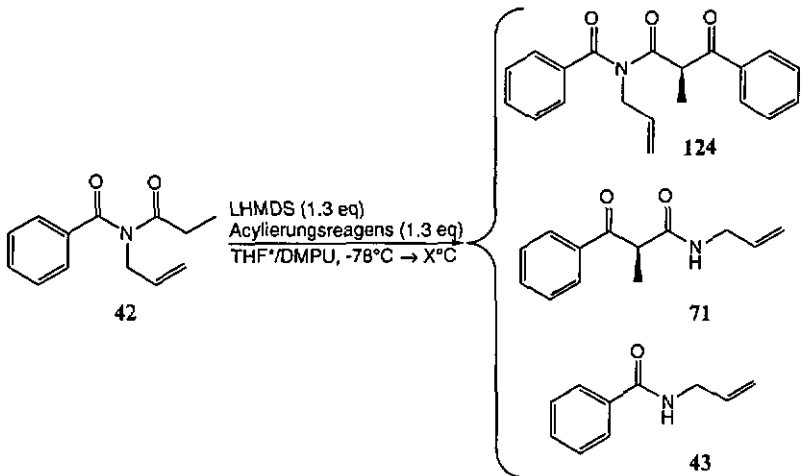
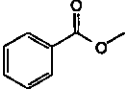
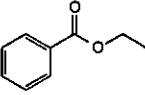
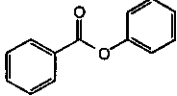
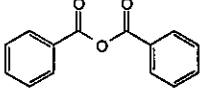
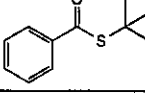


Abb. 108: Acylierungsversuche mit verschiedenen Benzoessäurederivaten

In der folgenden Tabelle (Tab. 20) sind die Versuchsergebnisse zusammengefasst.

Acylierungs-Reagenz	Reaktions- temperatur X T/h	Ausbeute 124 (%)	Ausbeute 71 (%)	Ausbeute 43 (%)	Ausbeute 42 (%)
	r.t. 1.5 h	Spuren	16	45	-
	r.t. 1 h	-	11	44	-
	-10°C 1.5 h	32	-	15	29
	-78°C 10 min	68	-	-	-
	-10°C 6 h	33	-	37	-

Tab. 20: Acylierung mit verschiedenen Reagenzien

Neben dem Benzoylchlorid ist nur das Benzoesäureanhydrid in der Lage, das Enolat von **42** mit befriedigenden Ausbeuten zu acylieren. Benzoesäurephenylester und Thiobenzoesäure-S-*t*-butylester schaffen es gerade so, allerdings musste hier die Reaktionstemperatur auf -10°C angehoben werden. Zudem bildeten sich nicht unerhebliche Mengen an Hydrolyseprodukt. Der Benzoesäure-methylester und der Benzoesäure-ethylester scheinen nicht stark genug Acylierungsreagenzien zu sein. Hier wurde neben dem Hydrolyseprodukt allerdings ein interessantes Reaktionsprodukt gebildet: das der intramolekularen Acylierung. Bislang wurde diese Reaktion mit dem TBDMS-geschützten Ketenacetal **3** durchgeführt, wofür Zink(II)-chlorid und 85°C notwendig waren. Nimmt man aber das Enolat, so läuft diese intramolekulare Reaktion bereits bei sehr viel tieferen Reaktionen ab, zudem ohne Katalysator.

#### Acylierung mit Crotonsäureanhydrid

Als letztes Acylierungsreagens interessierte uns das Crotonsäureanhydrid. Im Gegensatz zum Acrylsäureanhydrid ist es käuflich erhältlich und sollte als Modell für das Acrylsäureanhydrid dienen. Wenn es möglich ist, damit in befriedigender Masse die Acylierung durchzuführen, so sollte es auch mit dem Acrylsäureanhydrid funktionieren. Dann würde es sich lohnen, dieses herzustellen. Die Acylierung mit Crotonsäureanhydrid konnte erfolgreich durchgeführt werden (Abb. 109, Tab. 21):

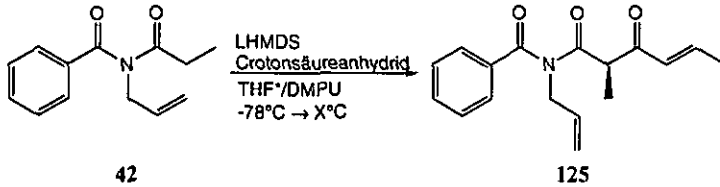


Abb. 109: Acylierungsreaktion mit Crotonsäureanhydrid

Eintrag	eq. LHMDS	eq. Anhydrid	T(X)/°C	Aufar- beitung	Ausbeute 125 (%)	Ausbeute 42 (%)
1	1.3	1.3	-78	A	12	nb
2	1.3	2.6	-20	A	13	nb
3	1.3	1.3	-20	B	19	20
4	1.3	1.3	-20	B	17	11
5	1.05	1.3	-20	B	9	10
6	2.0	1.3	-20	B	5	nb
7	1.3	1.3	-20	C	19	9

A: Zugabe ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , Extraktion; B: Reaktionsmischung wurde direkt in  $\text{Et}_2\text{O}$  gegeben, mit  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert; C: Wie B, aber Extraktion mit  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (2M)

#### Tnb. 21: Variation der Reaktionsbedingungen

Die Reaktionen der Einträge 1 und 2 wurden unter den bisher üblichen Aufarbeitungsbedingungen durchgeführt. Bei Eintrag 2 sollte eigentlich nur der Einfluss der Quenchttemperatur untersucht werden, durch einen Rechenfehler wurden allerdings die doppelte Menge Anhydrid verwendet. Jedoch waren die Ausbeuten in beiden Fällen identisch. Somit ist davon auszugehen, dass die Quenchttemperatur als auch die Menge Crotonsäureanhydrid keinen Einfluss haben. Einen starken Einfluss hat allerdings die richtige Aufarbeitung. Es hat sich als günstig erwiesen, die Reaktion nicht mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zu quenchen, sondern direkt in Diethylether zu geben und dann zu extrahieren. Mit dieser Methode (B) konnten die Ausbeuten um rund 6 Prozent gesteigert werden. In den Einträgen 5 und 6 wurde der Einfluss an Äquivalenten Base untersucht. Jedoch scheinen 1.3 Äquivalente ideal zu sein. Bei Eintrag 7 wurde versucht, den pH-Wert bei der Extraktion möglichst neutral zu halten. Dies kann mit  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (2M) erzielt werden, welches als Lösung einen pH-Wert von 4 aufweist. Die wässrige Phase nach der Extraktion ist dann exakt neutral. Jedoch gab es hier keine Veränderung der Ausbeuten. Diese scheinen sich mit diesen Mittel nicht über die 20-Prozentmarke steigern zu lassen.

Unter den Aufarbeitungsbedingungen B wurde ein Versuch mit Crotonsäurechlorid durchgeführt. Hierbei konnten 11 Prozent Produkt 125 isoliert werden. Hierbei schien ein Artikel von *Yamaguchi* interessant [201]. Er stellte fest, dass  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Säurechloride bei der Acylierung von Carboxamiden nur mässige Ausbeuten ergaben (< 25 %). Dies konnte umgangen werden, indem dem Amidienolat 1.2 Äquivalente Zink(II)chlorid zugegeben wurden. Wir führten einen Versuch nach seinen Reaktionsbedingungen durch, wobei jedoch wieder nur exakt 11 Prozent Reaktionsprodukt erhalten werden konnten.

Mit Anhydriden und unter ganz speziellen Bedingungen ist die Acylierung mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylen möglich. Allerdings sind die Ausbeuten sehr schlecht. An dieser Stelle wurde darauf verzichtet, das Acrylsäureanhydrid herzustellen, da der durchschlagende Erfolg zu ungewiss war. Auch wurde darauf verzichtet, das Butadienylimid zu acylieren. Für diesen Schritt



waren die Acylierungsausbeuten zu gering, da das Butadienylimid nicht so einfach und in so grossen Mengen wie das Allyl-imid 42 erhältlich ist.

### Gibt es eine Alternative zur Acylierung?

Eine Alternative zur Acylierung bei der Herstellung der Ausgangsverbindung für die intramolekulare Diels-Alder Reaktion wäre folgender Weg gewesen (Abb. 110):

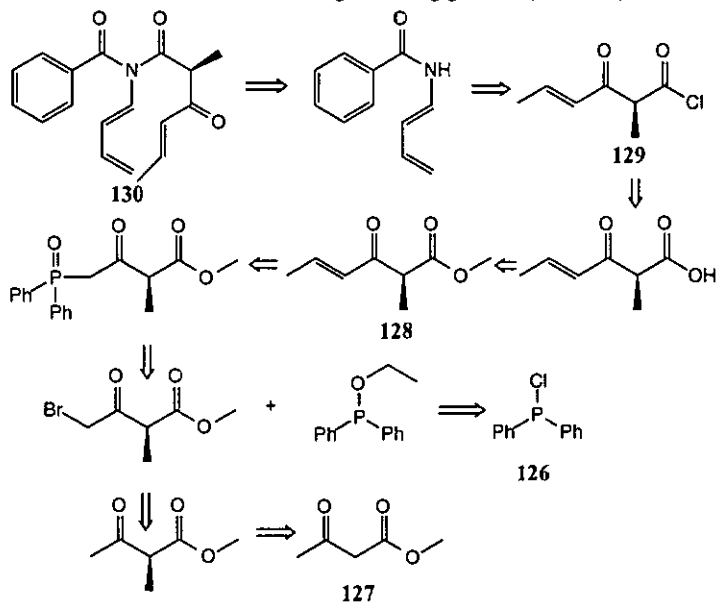


Abb. 110: Alternative zur Acylierung

Die Herstellung der Verbindung 128 ist literaturbekannt [202-206]. Verbindungen 126 und 127 sind kommerziell erhältlich. Verbindung 128 ist sehr variabel. Hier können sehr viele verschieden substituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Verbindungen hergestellt werden. Das einzige Risiko ist der Schritt zur Verbindung 129, weil hier die Gefahr der Decarboxylierung besteht. Jedoch wurde darauf verzichtet, die Diels-Alder Ausgangsverbindung 130 auf diese Weise herzustellen, da eine solche umfangreiche Synthese unsere Bemühungen, mit Tandemreaktionen einfach und kurze Synthesewege zu entwickeln, wieder zunichte gemacht hätte.

### 1.6.3. Alkenylierung des Enolats

Nach den unbefriedigenden Versuchen zur Acylierung des Enolats waren wir auf der Suche nach einer Lösung, um innerhalb kurzer Zeit Material für intramolekulare Diels-Alder Versuche zur Verfügung zu haben. Die Idee war nun, das Enolat nicht zu acylieren, sondern zu alkenylieren, was uns Triensysteme des folgenden Typs geben würde (Abb. 111):

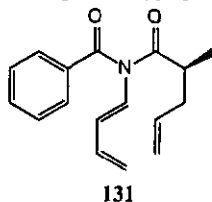


Abb. 111: via Alkenylierung zu 131

Das Trien **131** wäre für erste Diels-Alder Versuche ausreichend, so dass die Reaktivitäten für intramolekulare Diels-Alder Reaktionen abgeklärt werden könnten. Aufgrund der fehlenden Carbonylgruppe ist das Dienophil allerdings weniger aktiviert. Im Gegenzug ist aber die richtige Orientierung der Doppelbindung zum Diensystem leichter zu erreichen, da nun keine Interaktionen mit der Ketogruppe mehr vorhanden sind.

Anhand des *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamids **42** wurden erste Versuche durchgeführt (Abb. 112):

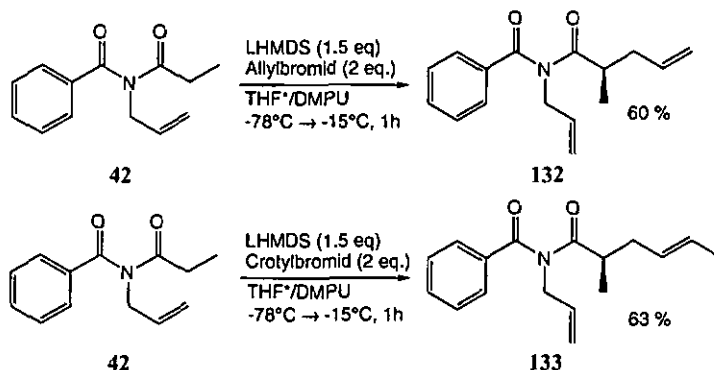


Abb. 112: Alkenylierung von 42

Die Alkylierung zum Produkt **132** als auch die Crotylierung zum Produkt **133** verliefen ohne Probleme. Ähnliche Reaktionen wurden bereits von *Evans* [207] und *Santini* [208] durchgeführt. Bei *Santini* war für eine Umsetzung eine Temperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  während 15 Minuten notwendig. *Evans* rührte bei  $-20^{\circ}\text{C}$  während 2.5 Stunden. Bei uns setzte die Reaktion erst bei  $-15^{\circ}\text{C}$  ein. Diese Temperatur ist knapp an der Grenze zur intramolekularen Acylierung der Enolate von **42**. Bei den von *Evans* und *Santini* verwendeten Oxazolidin-2-onen stellten diese relativ hohen Temperaturen kein Problem dar, da hier keine intramolekulare Acylierung möglich ist.

Leider war es nicht möglich, das Butadienyl-imid **16** entsprechend umzusetzen (Abb. 113):

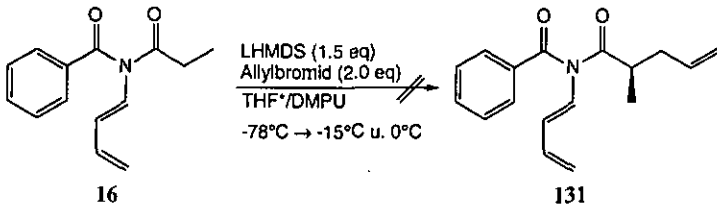
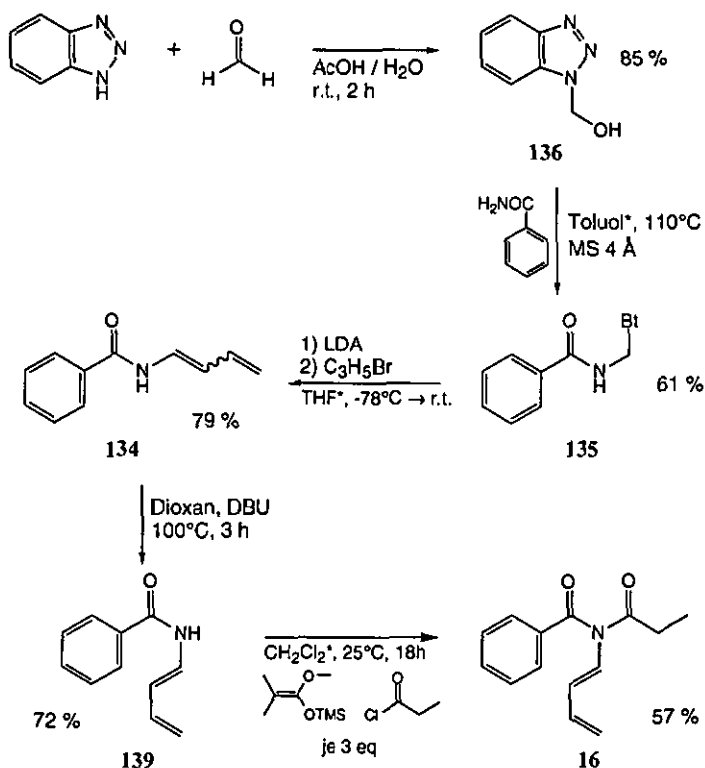


Abb. 113: Gescheiterter Alkenylierungsversuch des Imids **16**

Bei einem ersten Versuch wurde die Reaktionsmischung nach den obigen Bedingungen bis auf  $-15^{\circ}\text{C}$  aufgewärmt und nach einer Stunde aufgearbeitet. Hierbei wurden 47 % Startmaterial und 47 % des *N*-Butadienyl-benzamids (**139**) zurückgewonnen. Bei einem weiteren Versuch wurde die Reaktionsmischung bis auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Hierbei bildete sich ausschliesslich das Butadienyl-benzamid **139**. Scheinbar haben sich hier durch den Wechsel vom Allyl- zum Butadienylsystem die Reaktivitäten leicht verschoben, so dass eine Alkylierung nicht mehr möglich war. Somit musste ein anderer Weg zur Darstellung von **131** gefunden werden.

Das Startmaterial der obigen Reaktion, das *N*-Butadienyl-*N*-propionyl-benzamid (**16**), wurde nach folgendem Schema hergestellt (Abb. 114). Hierbei sind die ersten Etappen bis zum *N*-Butadienyl-benzamids (**139**) literaturbekannt (Katritzky [209-211]). Die letzte Etappe zum Imid **16** wurde von Thomas Thyran [212] erstmals durchgeführt und nachfolgend von Jean-Mary Simone und Michael Schmid [213] entscheidend optimiert. Das hier verwendete Butadienyl-imid **16** wurde von Felipe Pérez-Gordillo im Rahmen seines ERASMUS-Praktikums aus den Ausgangssubstanzen synthetisiert (Abb. 114):

Abb. 114: Synthese des *N*-Butadienyl-imids 16

Die Synthese startet mit der Umsetzung des Benzotriazols zum Hydroxymethylbenzotriazol **136**. Diese Reaktion wurde ohne Schwierigkeiten in 84 %iger Ausbeute durchgeführt. Nach der Umsetzung zum Benzamid **135** folgte die Kettenverlängerung mit Allylbromid zum Butadienylbenzamid **134**. Bei den in der Literatur bekannten Synthesen wurde hier nun eine chromatographische Trennung der beiden Isomeren durchgeführt. Aufgrund der sehr ähnlichen  $R_f$ -Werte ist dies aber eine zeitraubende Arbeit. Ausserdem werden mit dem unerwünschten Isomer 50 Prozent organisches Material vernichtet. *Jean-Mary Simone* und *Michael Schmid* entwickelten eine Möglichkeit, das *Z*-Isomer von **134** in das *E*-Isomer **139** zu überführen. Hierbei wurde das *E/Z*-Gemisch von **134**, welches vorher via Flashchromatographie isoliert wurde, in Dioxan unter Anwesenheit von DBU auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt [214]. Hierbei bildet sich bevorzugt das thermodynamisch stabilere *Z*-Isomer, welches in 72 %iger Ausbeute isoliert werden konnte. Ausgehend vom Benzamid **135** ergibt dies eine Gesamtausbeute von 57 Prozent. Wäre das Gemisch **134** chromatographisch aufgetrennt worden, hätten wir höchstens knapp 40 Prozent Produkt **139** isolieren können. Die folgende Etappe zum Butadienylimid **16** wurde in Anlehnung an die Methode von *Weinstock* durchgeführt [72,73]. Allerdings wurde hier als HCl-Absorbens nicht TMS-urethan **51** gewählt, sondern 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsilyloxypropen [215-217]. Dieses hat die gleiche Funktion wie das TMS-urethan **51**. Allerdings sind die daraus geformten Nebenprodukte als auch überschüssiges Reagenz nach der Reaktion leichter zu entfernen, sie können am Rotationsverdampfer abgezogen werden. Auch erwies sich dieses Reagens im Falle des Butadienylbenzimid **16** als reaktiver. Mit dem TMS-urethan **51** wurde ein

Versuch unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wobei allerdings nur rund 10 Prozent 16 isoliert werden konnten.

#### 1.6.4. Darstellung des *N*-Butadienylimids 131 via Einführung der alkenylierten Propionylgruppe

Die Lösung des Problems wurde schliesslich auf eine andere Weise erreicht. Eine Alternative zur Alkenylierung des Butadienylimids 132 ist die Acylierung des Butadienyl-benzamids 133 mit der bereits substituierten Propionylgruppe. Die Retrosynthese sieht folgendermassen aus (Abb. 115):

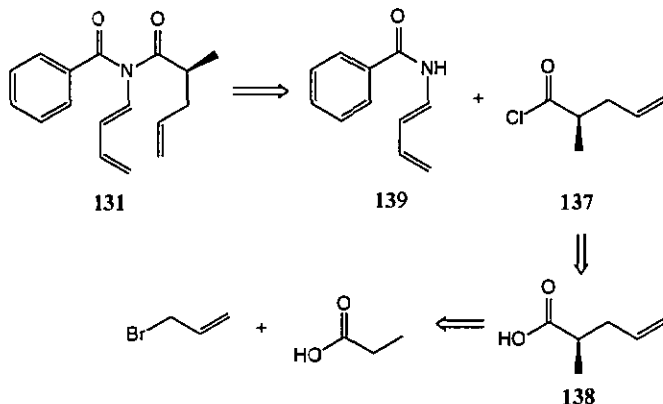


Abb. 115: Retrosynthese zu Molekül 131

Die Darstellung des Säurechlorids 137 wurde bereits von *Rao* [218,219] beschrieben. Die Darstellung der allylierten Propionsäure 138 wurde von *Battersby* [220] veröffentlicht. Die Acylierung des Butadienylbenzamids 139 mit dem Säurechlorid 137 hofften wir mit der bereits öfter erfolgreichen Methode nach *Weinstock* [73] erreichen zu können. Der Vorteil dieser Methode zur Herstellung von 131 liegt darin, die Etappe zur Herstellung von *N*-Butadienyl-*N*-propionylbenzamid 16 umgehen zu können. Dies ist gerade im Hinblick auf eine mögliche Variation des Rests (beispielsweise Substitution des Allyl- durch Crotyl) interessant. Zudem könnten auch zyklische Dienophile einfacher zugänglich sein.

##### 1.6.4.1. Darstellung des 2-Methyl-4-pentenoylchlorids (137)

Die Umsetzung der Ausgangssubstanzen Propansäure und Allylbromid zur Pentensäure 138 erfolgte ohne Probleme. Hierbei wurde die Propansäure bei  $-20^{\circ}\text{C}$  mit LDA versetzt. Nach Zugabe des Allylbromids wurde auf  $45^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach Aufreinigung des Reaktionsgemischs konnten 70 % der gewünschten Säure 138 isoliert werden (Abb. 116):

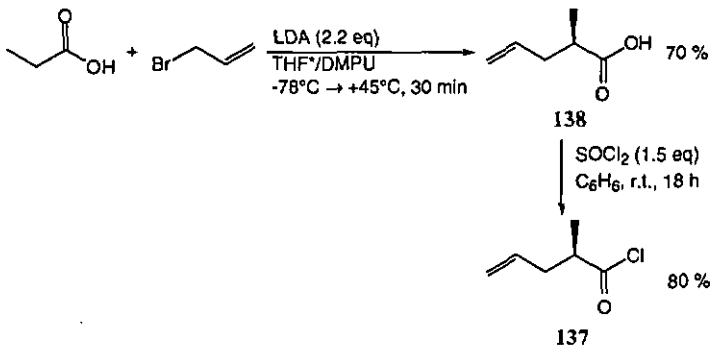


Abb. 116: Herstellung des Pentenoylchlorids 137

Die Umwandlung ins korrespondierende Säurechlorid 137 wurde klassisch mit Thionylchlorid durchgeführt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurden 80 Prozent Produkt isoliert.

#### 1.6.4.2. Acylierung zum Trien 131

Das Edukt für die intramolekulare Diels-Alder Reaktion 131 konnte nun erstmals hergestellt werden (Abb. 117):

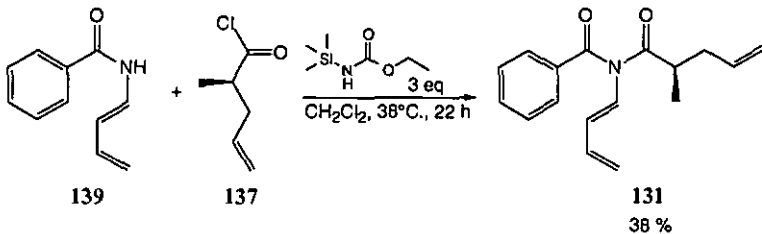


Abb. 117: Herstellung des Triens 131

In einer nicht optimierten Reaktion wurde das Butadienyl-benzamid 139 mit dem Säurechlorid 137 umgesetzt. Auch hier wirkte wieder der neutrale HCl-Schwamm TMS-urethan 51, wengleich nur 38 % des gewünschten Produkts 131 erhalten wurden. Für erste intramolekulare Diels-Alder Reaktionen war dies jedoch ausreichend.

### 1.6.5. Versuch zur intramolekularen Diels-Alder Reaktion

Um das Potential von **131** für eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion zu testen, wurde **131** in einem getrockneten Schlenk-Gefäss unter Argon mit Decalin versetzt und erhitzt (Abb. 118):

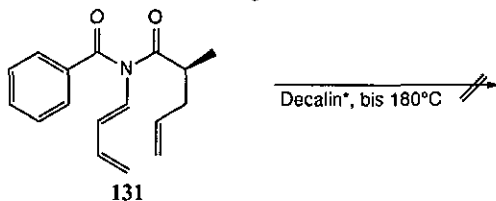


Abb. 118: Versuch der intramolekularen Diels-Alder Reaktion von **131**

Die Reaktion wurde startend bei 60°C langsam erhöht. Jeweils nach einer halben Stunde bei einer Temperatur wurde dem Reaktionsgemisch eine DC-Probe entnommen. Bis 100°C gab es keinerlei Reaktion. Danach bildeten sich geringe Spuren eines *E:Z*-Gemischs des *N*-Butadienylbenzamid **134**, gebildet durch Hydrolyse des Ausgangsmaterials **131**. Bis 160°C gab es keine weitere Veränderung. Bei 180°C bildeten sich auf dem DC langsam eine ganze Reihe von Spots. Nach einer Nacht bei 180°C bildete sich im Reaktionsgefäss ein bräunliches Öl, und das DC wies eine sehr grosse Reihe von Substanzen auf, besonders stark jedoch auf der Nulllinie.

Um ganz sicher zu gehen, wurde ein Versuch durchgeführt, bei dem das Reagens mit dem Lösungsmittel in einer Glasampulle eingeschmolzen wurde. Bei 230°C wurde in Anlehnung an die Ergebnisse von *Oppolzer* während 14 Stunden in Toluol erhitzt. Der Sinn lag darin, in garantiert wasserfreier Umgebung umzusetzen. Nach der Reaktionszeit war die Reaktionsmischung nach wie vor gelblich. Ein DC der Reaktion wies wieder eine ganze Reihe von Produkten auf, ein sehr starker Spot auf der Nulllinie. Mittels Flash-Chromatographie konnten drei Fraktionen getrennt werden, welche zusammen knapp 40 Prozent des eingesetzten organischen Materials (bezogen auf das Gewicht) ausmachten. Jedoch erwiesen sich diese Fraktionen selber als Gemische. Bei zwei Fraktionen gab es geringe Anzeichen für Produkt (cyclohexenylartiges System). Doch selbst wenn das gewünschte Produkt sich darunter befinden würde, aufgrund der vielen anderen Produkte wäre die Ausbeute äusserst gering.

Das Trien **131** hat sich somit zersetzt, bevor eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion einsetzen können. Scheinbar sind Triene wie **131** hierfür ungeeignet.

## 1.7. Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die geplante intramolekulare Diels-Alder Reaktion

Versuche, das *N,O*-Silylketenacetal als auch das *in situ* erzeugte Enolat mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säurechloriden zu acylieren, scheiterten. Während die Acylierungsreaktionen mit Benzoylchlorid ohne Probleme durchgeführt werden konnten, trat bei der Acylierung mit Propionsäurechlorid die Konkurrenz zwischen der *O*- und der *C*-Alkylierung in Erscheinung. Mit Acrylsäurechlorid wurde überhaupt kein Produkt isoliert, mit Crotonsäurechlorid nur 11 Prozent. Etwas besser waren die Ergebnisse bei Verwendung von Crotonsäureanhydrid. Doch auch hier wurden nur maximal 19 Prozent Produkt erreicht. Warum die Ergebnisse mit den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säurechloriden und Anhydriden so schlecht sind, ist nicht ganz klar. Möglicherweise liegt es an der hier favorisierten *C*-Acylierung, wobei das Produkt aufgrund ungenügender Stabilitäten nicht isoliert werden kann sondern polymerisiert. Für eine synthetische Anwendung ist dieser Weg somit nicht durchführbar. Zudem wurden die ersten Versuche nur am allylsubstituierten Benzimid durchgeführt, welches als Modell für das butadienylsubstituierte Benzimid diente. Letzteres ist schwerer zugänglich, so dass eine Etappe mit maximal 20 Prozent Ausbeute äusserst ungeeignet wäre.

Die Alknylierung mit Allylbromid und Crotonylbromid am *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid **42** war ohne Probleme möglich. Allerdings waren mit  $-15^{\circ}\text{C}$  Temperaturen nötig, die nahe an der Temperatur für die intramolekulare Acylierung des Enolats liegen. Das *N*-Butadienyl-*N*-propionyl-benzamid **16** wies schliesslich gegenüber den Bromiden keine Reaktivität auf. Durch geringfügig verschobene Reaktivitäten aufgrund des Butadienylsystems wurden Nebenreaktionen bevorzugt. Erst die vorherige Synthese der Seitenkette mit anschliessender Acylierung des *N*-Butadienyl-benzamids **139** führte zum gewünschten Diels-Alder Ausgangsprodukt.

Die geplante intramolekulare Diels-Alder Reaktion mit **131** konnte nicht durchgeführt werden. Der Grund liegt vermutlich in der Struktur von **131**. Zur Erinnerung: *Wolfgang Oppolzer* publizierte intramolekulare Diels-Alder Reaktionen mit Butadienyl-amiden **140** und **141** [192] (Abb. 119):

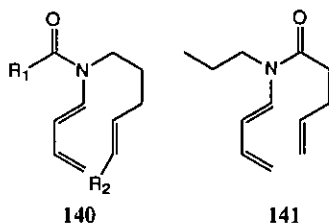
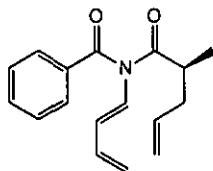


Abb. 119: Butadienylamide nach *Oppolzer*

Hierbei ist von beiden die Struktur **140** am besten. Im Übergangszustand können die Amid- $\pi$ -Elektronen optimal mit dem Butadienylsystem überlappen, so dass das endo-Produkt gebildet wird. Allerdings hat die Amidgruppe auch einen negativen Einfluss: aufgrund der Elektronegativität wird die Elektronendichte im Butadienylsystem erniedrigt. Zudem ist das Dienophil nicht aktiviert. Bezüglich der endo/exo-Selektivität ist **141** schlechter als **140**, da die Überlappung der  $\pi$ -Elektronen nicht gut ist. Neben der elektronenziehenden Amidgruppe ist auch hier das Dienophil nicht aktiviert. Ausserdem wird die partielle Doppelbindung der Amidgruppe die richtige Orientierung zwischen Dien und Dienophil verhindern. Betrachtet man nun das von



uns verwendete Trien 131, so fällt auf, dass wir beide Struktureinheiten von 140 und 141 in unserem System vereinen (Abb. 120):



131

Abb. 120: Butadienylbenzamid 131

Von 140 den elektronenziehenden Substituenten und von 141 die schlechte Überlappung der Elektronen als auch die elektronenziehende Amidgruppe. Somit ist es möglich, dass sich die beiden Effekte addieren oder zumindest verstärken, so dass eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion nicht mehr möglich ist.

Möglicherweise sähe es anders aus, wenn das Dienophil aktiviert wäre. Leider schlugen die Versuche zur Synthese derartiger Verbindungen fehl. Aber hier gäbe es wieder ein neues Risiko: damit das Dienophil mit dem Dien reagieren kann, müsste die Doppelbindung des Dienophils cis zur Carboxygruppe stehen. Ob dies auch der Fall ist müsste erst herausgefunden werden. Ob also ein aktiviertes intramolekulares Dienophil besser wäre ist nicht bewiesen.

Aufgrund der negativen Ergebnisse bei der versuchten intramolekularen Diels-Alder Reaktion und der Tatsache, dass die Ausgangssubstanzen nicht wie zunächst beabsichtigt via Acylierung der *N,O*-Ketenacetale haben hergestellt werden können, wurden die intramolekularen Diels-Alder Versuche nicht mehr weitergeführt.

## 2. Experimenteller Teil

### 2.1. Hilfsmittel und Arbeitstechniken

#### Chromatographie

##### Analytische Dünnschichtchromatographie (DC):

DC-Alufolien, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, (Schichtdicke 0.2 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck, Darmstadt (D). Als Sprühreagenz diente eine Lösung von basischem KMnO<sub>4</sub> in Wasser [221].

##### Säulenchromatographie - flash chromatography (FC):

Verwendet wurde Kieselgel 60, Korngrösse 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) der Firma Merck, Darmstadt (D). Das Laufmittel ist im benutzten Verhältnis angeführt. Alle Säulenchromatographien wurden bei erhöhtem Druck ( $p = 0.5 - 0.9 \text{ atm}$ ) durchgeführt.

##### Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem Gerät des Typs Perkin Elmer FT-IR Spektrometer 1720 X aufgenommen. Die Auflösung beträgt  $2 \text{ cm}^{-1}$ . Von kristallinen Substanzen wurden KBr-Pillen hergestellt, Flüssigkeiten wurden als Filme zwischen KBr-Platten oder in Lösungsmittel als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Die Absorptionsbanden sind durch die Abkürzungen *vs* (sehr stark), *s* (stark), *m* (mittel), *w* (schwach), oder *br* (breit) charakterisiert und in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

##### NMR-Spektroskopie

Kernresonanzmessungen (NMR) erfolgten auf Varian XL-2000-Gemini [<sup>1</sup>H (200 MHz) resp. <sup>13</sup>C (50 MHz)] oder Bruker AMX-400 [<sup>1</sup>H (400 MHz) resp. <sup>13</sup>C (100 MHz)]. In Klammern stehen jeweils die Messfrequenz und das verwendete Lösungsmittel. Interner Standard für <sup>1</sup>H-NMR: TMS ( $\delta_{\text{H}} = 0 \text{ ppm}$ ) oder CHCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{H}} = 7.26 \text{ ppm}$ ), <sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{C}} = 77.0 \text{ ppm}$ ), <sup>31</sup>P-NMR: (PhO)<sub>3</sub>PO ( $\delta_{\text{P}} = 18 \text{ ppm}$ ).

Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm, alle Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelt gemessen. Die Multiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplet, *q* = Quartett, *sx* = Sextett, *m* = Multipllett und *br* = breit.

Die Interpretationen wurden wenn nötig mit HETCOR (low range oder short range), COSY, DEPT, APT oder NOESY durchgeführt. Für Allylsysteme wurde die Cis/Trans-Zuordnung bezüglich der Allylkette durchgeführt und als Approximation von einem System erster Ordnung ausgegangen.

##### Massenspektrometrie (MS)

Es wurde ein Gerät der Marke Nermag RC 30-10 (EI: 70 eV; DCI: NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) verwendet. ESI-Spektren wurden mit dem Gerät LCQ der Firma Finnigan aufgefunden. In Klammern sind die einzelnen Intensitäten angegeben. Die Signale werden in *m/e* und in Prozenten zum Basispeak (100 %) angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HR-MS) wurden freundlicherweise von F. Nydegger an der Universität Freiburg/Schweiz durchgeführt.

##### Gaschromatographie (GC)

Als Gerät wurde ein Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID Chromatograph verwendet. Säule: 25 m MN OV-1701. Injektor 250°C, Detektor 280°C. Temperaturprogramm 1: Injektion bei 70°C, init. time = 2 min, 8°C/min auf 250°C, 15 min bei 250°C.

**Brechungsindex**

Gerät: Carl Zeiss

**Elementaranalysen (EA)**

Die CHN-Analysen führte die Firma Ciba-Specialties SA (Abteilung Kunststoffe und Additive) in CH-1723 Marly durch.

**Schmelzpunkte (Smp)**

Gemessen mit einem Gerät der Marke Gallenkamp MFB-595, unkorrigiert

**Glasapparaturen, Kältebad**

Apparaturen für Reaktionen unter  $N_2$  oder Ar-Gas oder  $H_2O$ -Ausschluss wurden im Ofen über Nacht während mehreren Stunden bei  $140^\circ C$  ausgeheizt, heiß zusammengebaut und im  $N_2$ -Gasstrom auf RT abgekühlt.

Tiefenperaturreaktionen wurden in einem Kühlbad aus Aceton /  $N_2(l)$  durchgeführt.

Reaktionen bis  $180^\circ C$  wurden in einem Polyethylenglykolbad durchgeführt. Oberhalb  $180^\circ C$  wurde eine Mischung aus 40%  $NaNO_2$ , 7%  $NaNO_3$  et 53%  $KNO_3$  (flüssig ab  $150^\circ C$ , brauchbar bis  $500^\circ C$ ) verwendet.

**Lösungsmittel****Standardlösungsmittel**

Standardlösungsmittel wurden für die Reaktionsaufarbeitung, Extraktion, sowie für die chromatographische Reinigung (DC, Säulen) verwendet.

Lösungsmittel	Destillation über
Aceton	$K_2CO_3$
Chloroform	$CaCl_2$
Dichlormethan	$CaCl_2$
Diethylether	$CaCl_2$
Essigsäureethylester	$K_2CO_3$
Ethanol	$CaO$
Hexan	$CaCl_2$
Isopropanol	$CaO$
Methanol	$CaO$

**Trockene Lösungsmittel**

Für alle Reaktionen unter Schutzgas wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Standardlösungsmittel wurden dazu unter  $N_2$ -Atmosphäre erneut über das angegebene Trocknungsmittel destilliert.

Lösungsmittel	Trocknungsmittel
Acetonitril	$P_2O_5$
Benzol	Kalium

Chloroform	CaH <sub>2</sub>
Dichlormethan	CaH <sub>2</sub>
Diethylether	LiAlH <sub>4</sub>
Hexan	Kalium
Tetrahydrofuran	Kalium
Toluol	Kalium

Ausgangsprodukte

Substanz	Lieferant/Qualität
Allylamin	Fluka, purum
Allylbromid	Fluka, puriss
AlMe <sub>3</sub>	Fluka purum, 2.0 M in Hexan
Aluminiumoxid	Merck 90 B
p-Anisoylchlorid	Fluka, purum
Benzamid	Fluka, purum
1-H-Benzotriazol	Fluka, pract.
Benzoylchlorid	Fluka, purum, dest.
Benzylamin	Fluka, purum
Benzylchlorid	Fluka, purum, dest.
n-Boc-Glycin	Fluka, puriss
(±)-3-Bromocyclohexen	Aldrich, techn. 90%
n-BuLi	Fluka bzw. Aldrich, 1.6 M in Hexan
Chlorameisensäureethylester	Fluka, puriss
trans-Crotylbromid	Aldrich. techn. 80%
DBU	Fluka, puriss.
Decalin	Fluka, purum, dest. über CaH <sub>2</sub>
Diethylchlorophosphat	Fluka, pract.
Diisopropylamin	Fluka, purum, dest. über CaH <sub>2</sub>
Dioxan	Fluka, purum
2,6-Diphenylphenol	Aldrich 98%
DMPU	Fluka, puriss, abs. über MS
Hexamethyldisilazan	Fluka, puriss
HMPA	Fluka, purum, dest. über CaH <sub>2</sub>
Kaliumhydroxid	Dresa, SA
Kalium <i>tert</i> -butoxid	Fluka, purum
Lawesson-Reagens	Fluka, purum

---

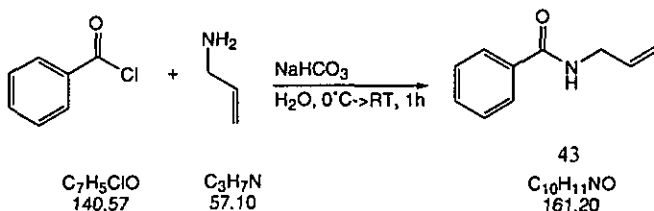
LHMDS	Aldrich, 1.0 M in THF
1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsilanoxy propene	Fluka, pract
Methyliodid	Fluka, puriss
Natriumhydroxid	Fluka, purum
NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Fluka, purum p.a.
Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Fluka, purum
Propionsäure	Fluka, purum
Propionsäureamid	Fluka, purum
Propionsäurechlorid	Fluka, purum, dest.
TBDMSCI	Fluka, purum
Tetrabutylammoniumbromid	Fluka, purum
Tetrabutylammoniumhydrogensulfat	Fluka, purum
Tetramethylethyldiamin	Fluka, purum
Toluol	Fluka, prakt, dest. über K/Benzophenon
Thionylchlorid	Fluka, puriss
<i>p</i> -Toluoylchlorid	Fluka, prakt.
Triethylamin	Fluka, purum, dest. über CaH <sub>2</sub>
Triethylchlorsilan	Fluka, puriss
Triphenylphosphin	Fluka, puriss
Zinkchlorid	Fluka, puriss p.a.

---

## 2.2. Aza-Claisen Umlagerungen der *N,O*-Benzoyl-ketenacetale

### 2.2.1. Darstellung der Amide

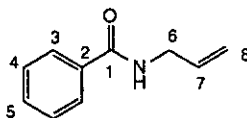
#### 2.2.1.1. *N*-Allyl-benzamid (43)



#### = Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1)

In einem 1l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem KPG-Rührer, wurden 140 ml H<sub>2</sub>O, 140 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 g (29·10<sup>1</sup> mmol) Natriumhydrogencarbonat und 18 ml (24 mmol, 1.0 eq) Allylamin vorgelegt. 28 ml (24 mmol, 1.0 eq) Benzoylchlorid wurden bei Raumtemperatur während 20 min zugetropfelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung zweimal mit 80 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, zweimal mit 80 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit 80 ml halbgesättigter NaCl und die wässrigen Phasen zweimal mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach anschließender Kugelrohrdestillation (175°C, 6·10<sup>-2</sup> mbar) wurden 37.5 g (97 %) Produkt 43 als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 43:



B.p. 175°C (6·10<sup>-2</sup> mbar).

*R<sub>f</sub>* (Hexan/EtOAc 3:1) 0.10.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

3681<sub>w</sub>, 3452<sub>w</sub>, 3055<sub>s</sub>, 2984<sub>w</sub>, 2924<sub>w</sub>, 1666<sub>s</sub>, 1580<sub>m</sub>, 1520<sub>s</sub>, 1487<sub>s</sub>, 1277<sub>s</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

8.33 (s, 1H, NH); 7.54 (d, <sup>3</sup>J(3,4)=7.1, 2H, HC(3)); 7.21-7.11 (m, 3H, HC(5,4)); 5.56 (ddt, <sup>3</sup>J(7,8<sub>cis</sub>)=17.2, <sup>3</sup>J(7,8<sub>trans</sub>)=10.3, <sup>3</sup>J(7,6)=5.2, 1H, HC(7)); 4.84 (ddt, <sup>3</sup>J(8<sub>cis</sub>,7)=17.2, <sup>4</sup>J(8<sub>cis</sub>,6) ≈ <sup>2</sup>J(8<sub>cis</sub>,8<sub>trans</sub>)=1.7, 1H, HC(8<sub>cis</sub>)); 4.75 (ddt, <sup>3</sup>J(8<sub>trans</sub>,7)=10.3, <sup>4</sup>J(8<sub>trans</sub>,6) ≈ <sup>2</sup>J(8<sub>trans</sub>,8<sub>cis</sub>)=1.6, 1H, HC(8<sub>trans</sub>)); 3.57 (dddd, <sup>3</sup>J(6,HN) ≈ <sup>3</sup>J(6,7)=5.5, <sup>4</sup>J(6,8<sub>cis</sub>) ≈ <sup>4</sup>J(6,8<sub>trans</sub>)=1.6, 2H, H<sub>2</sub>C(6)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

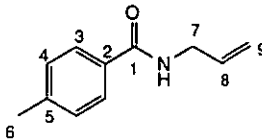
166.1 (C(1)); 135.5 (C(2)); 134.5 (C(7)); 131.2 (C(5)); 128.4 (C(4)); 127.3 (C(3)); 115.2 (C(8)); 41.6 (C(6)).

EI-MS:

162 (48,  $[M+H]^+$ ), 161 (68,  $M^+$ ), 146 (78), 106 (28), 105 (100), 83 (24), 77 (84), 56 (25), 51 (59).2.2.1.2. N-Allyl-4-methyl-benzamid (46)

46 wurde Analog der AAV1 dargestellt. Allerdings wurde als Lösungsmittel nur Wasser verwendet. Ausgehend von 6.9 ml (5.2 g, 92 mmol) Allylamin und 14.1 g (91 mmol) p-Toluoylchlorid wurden nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 2:1  $\rightarrow$  1:1) und Kugelrohrdestillation (175°C,  $9 \cdot 10^{-2}$  mbar) 7.6 g (48 %) Produkt 46 als weiße Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 46:



M.p. 74.0°C.

B.p. 175°C ( $9 \cdot 10^{-2}$  mbar). $R_f$  (Hexan/EtOAc 3:1) = 0.20.

IR (KBr):

3294s, 3068m, 3009m, 2983m, 2912m, 1917w, 1636vs, 1548s, 1508s, 1417s, 1322s, 1308s, 1264s, 1192m, 1144m, 1120m, 1039m, 1001m, 961m.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K):

8.54 (t,  $^3J(\text{HN},7)=5.3$ , 1H, HN); 7.77 (d,  $^3J(3,4)=8.2$ , 2H, HC(3)); 7.26 (d,  $^3J(4,3)=7.9$ , 2H, HC(4)); 5.89 (ddt,  $^3J(8,9\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(8,9\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(8,7)=5.3$ , 1H, HC(8)); 5.15 (ddt,  $^3J(9\text{cis},8)=17.2$ ,  $^2J(9\text{cis},9\text{trans}) \approx ^4J(9\text{cis},7)=1.8$ , 1H, HC(9cis)); 5.07 (ddt,  $^3J(9\text{trans},8)=10.3$ ,  $^2J(9\text{trans},9\text{cis}) \approx ^4J(9\text{trans},7)=1.7$ , 1H, HC(9trans)); 3.89 (dddd,  $^3J(7,\text{NH})=5.5$ ,  $^3J(7,8)=5.5$ ,  $^4J(7,9\text{trans}) \approx ^4J(7,9\text{cis})=1.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 2.34 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):

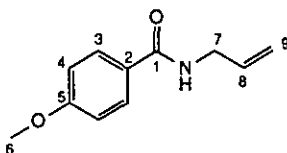
167.3 (C(1)); 141.7 (C(2)); 134.2 (C(8)); 131.5 (C(5)); 129.0 (C(4)); 126.9 (C(3)); 116.3 (C(9)); 42.3 (C(7)); 21.3 (C(6)).

EI-MS:

175 (18,  $M^+$ ), 160 (7), 120 (10), 119 (100), 91 (48), 65 (20).2.2.1.3. N-Allyl-4-methoxy-benzamid (47)

47 wurde analog der AAV1 dargestellt. Ausgehend von 7.94 ml (10.0 g, 58.6 mmol) p-Anisoylchlorid und 4.40 ml (3.35 g, 58.6 mmol) Allylamin wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) und Kugelrohrdestillation (180°C,  $7 \cdot 10^{-2}$  mbar) 10.8 g (96 %) Produkt 47 als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 47:



M.p. 47.9-49.4°C

 $R_f$  (Hexan/EtOAc 1:1)=0.20.

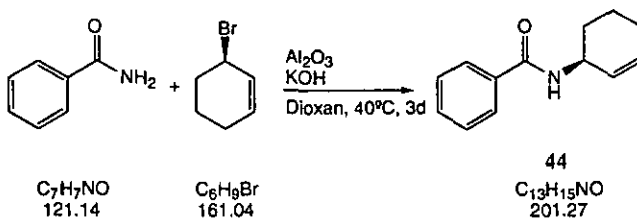
IR (KBr):

3332s, 3063m, 3039m, 3007m, 2967m, 2925m, 2836m, 2565w, 2503w, 2360w, 2346w, 2036w, 1926w, 1758w, 1630vs, 1608s, 1575s, 1544s, 1507vs, 1461s, 1441s, 1418m, 1384m, 1347m, 1299s, 1253vs, 1179s, 1112m, 1039m, 1028s, 997s, 925s, 846s, 841s.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):8.50 (t,  $^3J(\text{HN},7)=5.5$ , 1H, HN); 7.85 (dm,  $^3J(3,4)=11.9$ , 2H, HC(3)); 6.98 (dm,  $^3J(4,3)=9.0$ , 2H, HC(4)); 5.89 (ddt,  $^3J(8,9\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(8,9\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(8,7)=5.2$ , 1H, HC(8)); 5.15 (ddt,  $^3J(9\text{cis},8)=17.2$ ,  $^2J(9\text{cis},9\text{trans})=^4J(9\text{cis},7)=1.8$ , 1H, HC(9cis)); 5.07 (ddt,  $^3J(9\text{trans},8)=10.3$ ,  $^2J(9\text{trans},9\text{cis})=^4J(9\text{trans},7)=1.7$ , 1H, HC(9trans)); 3.88 (dddd,  $^3J(7,\text{HN})=^3J(7,8)=5.5$ ,  $^4J(7,9\text{cis})=^4J(7,9\text{trans})=1.6$ , 2H, HC(7)); 3.80 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ). $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

165.6 (C(1)); 161.6 (C(5)); 135.7/129.1 (C(3) u. C(4)); 126.7 (C(2)); 115.1 (C(8)); 113.5 (C(9)); 55.4 (C(6)); 41.5 (C(7)).

EI-MS:

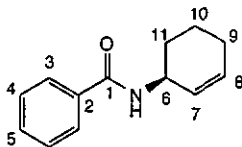
191 (14,  $M^+$ ), 136 (14), 135 (100), 107 (12), 92 (20), 77 (29), 64 (11), 63 (8), 43 (6).2.2.1.4. N-Cyclohex-2-enyl-benzamid (44)

= AAV2

In einem 500 ml Rundkolben wurden 200 ml Dioxan vorgelegt und mit 10.0 g (82.6 mmol) Benzamid, 20 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und 26.4 g (471 mmol) KOH versetzt. Anschliessend wurden 12.9 ml (16.3 g, 101 mmol, 1.2 eq) Cyclohexenylbromid zugegeben und die Reaktionsmischung bei 45°C während 48 Stunden gerührt. Anschliessend wurden die Festbestandteile abfiltriert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Kugelrohrdestillation (195°C,  $8 \cdot 10^{-2}$  mbar) und Umkristallisation (Hexan/EtOAc) wurden 9.93 g (56%) Produkt 44 als farblose Kristalle erhalten.



Analytische Daten von 44:



M.p. 101.4°C.

B.p. 195°C (8·10<sup>-2</sup> mbar).

*R<sub>f</sub>* (Hexan/EtOAc 3:1) 0.20.

IR (KBr):

3307s, 3024w, 2936w, 2924w, 1633vs, 1603w, 1578m, 1527s, 1489m, 1450w, 1329m, 1271w, 1080w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

8.37 (*d*, <sup>3</sup>*J*(NH,6)=7.7, 1H, NH); 7.88-7.85 (*m*, 2H, HC(3)); 7.53-7.48 (*m*, 1H, HC(5)); 7.46-7.41 (*m*, 2H, HC(4)); 5.84-5.79 (*dm*, <sup>3</sup>*J*(8,7)=10.1, 1H, HC(8)); 5.63-5.59 (*dm*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=10.1, 1H, HC(7)); 4.54-4.49 (*m*, 1H, HC(6)); 2.05-1.89 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.89-1.80 (*m*, 1H, H<sub>2</sub>C(11)); 1.80-1.74 (*m*, 1H, H<sub>2</sub>C(10)); 1.63-1.55 (*m*, je 1H, H<sub>2</sub>C(10) und H<sub>2</sub>C(11)).

<sup>13</sup>C-NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

166.7 (C(1)); 134.8 (C(2)); 131.3 (C(5)); 131.2 (C(8)); 128.5 (C(4)); 127.6 (C(7)); 126.9 (C(3)); 45.0 (C(6)); 29.4 (C(11)); 24.8 (C(9)); 19.7 (C(10)).

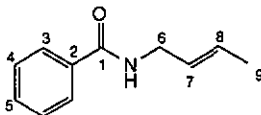
EI-MS:

201 (9, *M*<sup>+</sup>), 122 (10), 105 (100), 79 (8), 77 (40), 51 (10).

### 2.2.1.5. *N*-Crotyl-benzamid (45)

45 wurde analog der AAV2 dargestellt. Ausgehend von 4.84 g (39.9 mmol) Benzamid und 5.7 ml (7.5 g, 48 mmol (da 85 %ig)) *trans*-Crotylbromid wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 4:1) und Kugelrohrdestillation (175°C, 6·10<sup>-2</sup> mbar) 4.83 g (69 %) Produkt XXX als farblose Kristalle erhalten. Das *Cis/Trans*-Verhältnis betrug laut <sup>1</sup>H-NMR 1:5.9.

Analytische Daten von 45:



M.p. 45.7°C.

B.p. 175°C (6·10<sup>-2</sup> mbar).

*R<sub>f</sub>* (Hexan/EtOAc 3:1)=0.20.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

3451*m*, 3055*s*, 2970*w*, 2920*w*, 2886*vw*, 2858*vw*, 1662*s*, 1603*w*, 1580*m*, 1519*s*, 1487*s*, 1452*m*, 1277*m*, 969*m*.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) (trans-Isomer):

8.57 (*s*, 1H, NH); 7.88-7.81 (*m*, 2H, HC(3)); 7.53-7.49 (*m*, 1H, HC(5)); 7.46-7.42 (*m*, 2H, HC(4)); 5.60 (*dqt*, <sup>3</sup>*J*(8,7)=15.3, <sup>3</sup>*J*(8,9)=6.0, <sup>4</sup>*J*(8,6)=1.3, 1H, HC(8)); 5.52 (*dtq*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=15.3, <sup>3</sup>*J*(7,6)=5.4, <sup>4</sup>*J*(7,9)=1.2, 1H, HC(7)); 3.84 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(6,NH)=5.6, <sup>3</sup>*J*(6,7)=5.6, <sup>4</sup>*J*(6,8)=1.3, 2H, H<sub>2</sub>C(6)); 1.65 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(9,8)=6.0, <sup>5</sup>*J*(9,6) = <sup>4</sup>*J*(9,7)=1.3, 3H, H<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) (trans-Isomer):

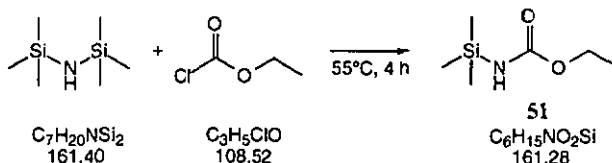
167.2 (C(1)); 134.5 (C(2)); 131.3 (C(5)); 128.6 (C(8)); 128.4 (C(4)); 126.9 (C(3)); 126.7 (C(7)); 41.9 (C(6)); 17.6 (C).

EI-MS:

176 (35, [M + H]<sup>+</sup>), 175 (74, M<sup>+</sup>), 146 (82), 134 (17), 106 (24), 105 (100), 104 (19), 77 (81), 70 (64), 55 (18), 51 (53).

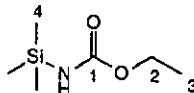
## 2.2.2. Darstellung der Imide

### 2.2.2.1. Trimethylsilyanyl-carbamic-ethyl-ester (51)



In einem getrockneten 100 ml Rundkolben mit Septum, Stickstoffeinleitung und Magnetrührer wurden 33 ml (26 g, 16 · 10<sup>-2</sup> mol) Hexamethyldisilazan vorgelegt und mit 14 ml (20 g, 18 · 10<sup>-2</sup> mol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Bei 55°C wurde unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Zur Reaktionskontrolle wurden mit einer Spritze ein paar Tropfen der Reaktionsmischung entnommen, direkt in ein NMR-Röhrchen gegeben und mit CDCl<sub>3</sub> versetzt. Nach vier Stunden waren die Ausgangssubstanzen vollständig umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck (20 mbar) fraktioniert destilliert. Bei einer Siedetemperatur von 80°C konnten 22 g (86 %) Produkt 51 als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Analytische Daten von 51:



B.p. 80°C (20 mbar).

$n_D^{20} = 1.4232$ .

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

3414<sub>m</sub>, 3055<sub>w</sub>, 2983<sub>m</sub>, 2962<sub>m</sub>, 2904<sub>w</sub>, 1708<sub>vs</sub>, 1483<sub>m</sub>, 1468<sub>m</sub>, 1435<sub>s</sub>, 1386<sub>w</sub>, 1299<sub>s</sub>, 1277<sub>m</sub>, 1254<sub>s</sub>, 1207<sub>s</sub>, 1081<sub>m</sub>, 894<sub>m</sub>, 851<sub>s</sub>, 791<sub>m</sub>.

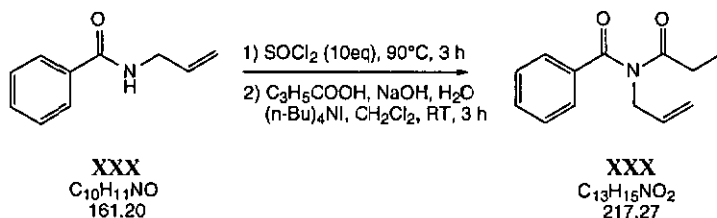
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

4.09 (g, <sup>3</sup>J(2,3)=7.2, 3H, H<sub>2</sub>C(2) u. HN); 1.24 (t, <sup>3</sup>J(3,2)=7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(3)); 0.22 (s, 9H, (H<sub>3</sub>C(4)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

158.3 (C(1)); 60.8 (C(2)); 14.5 (C(3)); -0.7 (C(4)).

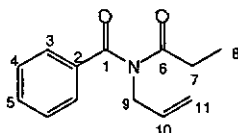
#### 2.2.2.2. *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid (42)



= AAV3

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 7.03 g (43.6 mmol) Amid 43 mit 31.6 ml (51.9 g, 436 mmol, 10eq) Thionylchlorid versetzt und während drei Stunden auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und mit 260 ml Methylenchlorid in einen 1 l-Rundkolben überführt, worin bereits 4.70 ml (4.20 g, 56.7 mmol, 1.3 eq) Propionsäure, 2.26 g (56.7 mmol, 1.3 eq) Natriumhydroxid, 457 mg (1.41 mmol, 2.5 mol%) Tetrabutylammoniumbromid in 260 ml H<sub>2</sub>O vorlagen. Nach erfolgter Zugabe wurde drei Stunden bei Raumtemperatur kräftig weitergerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Essigsäureethylester nachgewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach anschließender Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 6:1) wurden 8.35 g (88 %) Produkt 42 als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 42:



B.p. 160°C (4·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}$  = 1.5351.

$R_f$ (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.23.

IR (CHCl<sub>3</sub>):

3084<sub>w</sub>, 2982<sub>w</sub>, 2941<sub>w</sub>, 2882<sub>w</sub>, 1689<sub>vs</sub>, 1663<sub>s</sub>, 1600<sub>w</sub>, 1582<sub>w</sub>, 1553<sub>w</sub>, 1537<sub>w</sub>, 1514<sub>w</sub>, 1492<sub>w</sub>, 1461<sub>w</sub>, 1449<sub>m</sub>, 1428<sub>m</sub>, 1346<sub>s</sub>, 1284<sub>m</sub>, 1249<sub>m</sub>, 1206<sub>s</sub>, 1177<sub>m</sub>, 1140<sub>w</sub>, 1108<sub>w</sub>, 1071<sub>m</sub>, 1027<sub>m</sub>, 1001<sub>w</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.62-7.59 (*m*, 2H, HC(3)); 7.56-7.52 (*m*, 1H, HC(5)); 7.47-7.42 (*m*, 2H, HC(4)); 5.86 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(10,11*cis*)=17.2, <sup>3</sup>*J*(10,11*trans*)=10.4, <sup>3</sup>*J*(10,9)=5.6, 1H, HC(10)); 5.15 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11*trans*,10)=10.4, <sup>2</sup>*J*(11*trans*,11*cis*)=1.3, <sup>4</sup>*J*(11*trans*,9)=1.3, 1H, HC(11*trans*)); 5.10 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11*cis*,10)=17.2, <sup>4</sup>*J*(11*cis*,9)=1.5, <sup>2</sup>*J*(11*cis*/11*trans*)=1.3, 1H, HC(11*cis*)); 4.35 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=5.6, <sup>4</sup>*J*(9,11*cis*)=<sup>4</sup>*J*(9,11*trans*)=1.5, 2H, H<sub>2</sub>CN)); 2.52 (*q*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 1.11 (*t*, <sup>3</sup>*J*(8,7)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

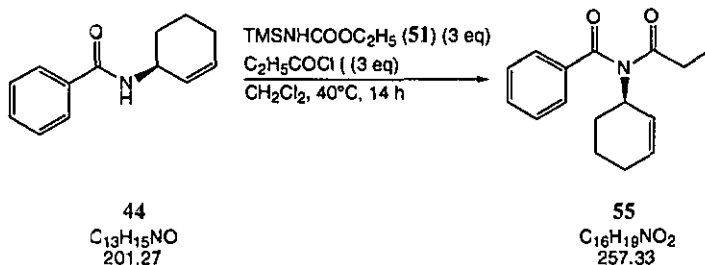
177.3 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.8 (C(2)); 133.0 (C(10)); 132.2 (C(5)); 128.7 (HC(4)); 128.2 (C(3)); 117.4 (C(11)); 48.5 (C(9)); 31.6 (C(7)); 9.4 (C(8)).

EI-MS:

217 (5, *M*<sup>+</sup>), 216(10), 161(11), 112(11), 106(10), 105(100), 77(50), 57(16) 51(16).

Anal. calc. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217.27): C 71.87, H 6.96, N 6.45; found: C 71.80, C 7.21, N 6.36.

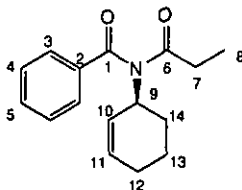
### 2.2.2.3. *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-propionyl-benzamid (55)



= AAV4

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 8.39 g (41.7 mmol) Amid 44 in 150 ml Methylenechlorid vorgelegt und mit 19.4 g (120 mmol, 3eq) TMS-Urethan (51) und 10.5 ml (11.6 g, 125mmol, 3 eq) Propionsäurechlorid versetzt und während 14 Stunden auf 40°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zweimal mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und zweimal mit halbgesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und die wässrigen Phasen zweimal mit 70 ml Essigsäureethylester rückgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet eingedampft. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 6:1) und Kugelrohrdestillation (175°C, 6·10<sup>-2</sup> mbar) wurden 9.7 g (97 %) Produkt 55 als sehr viskoses, farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 55:



B.p. 175°C (6·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}$  = 1.5461.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.23.

IR (KBr):

3027m, 2939m, 2838w, 1704s, 1664vs, 1599w, 1450m, 1395w, 1372m, 1333m, 1285s, 1212s, 1176m, 700m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.72-7.69 (m, 2H, HC(3)); 7.58-7.54 (m, 1H, HC(5)); 7.48-7.43 (m, 2H, HC(4)); 5.82-5.77 (dm, <sup>3</sup>J(10,11)=10.2, 1H, HC(10)); 5.55 (d, <sup>3</sup>J(11,10)=10.2, 1H, HC(11)); 5.07-5.00 (m, 1H, HC(9)); 2.19 (q, <sup>3</sup>J(7a,8)=7.5, 1H, HC(7a)); 2.18 (q, <sup>3</sup>J(7b,8)=7.3, 1H, HC(7b)); 2.16-2.05 (m, 2H, HC(14a u. 12a)); 2.00-1.87 (m, 2H, HC(12b u. 14b)); 1.90-1.84 (m, 1H, HC(13a)); 1.68-1.56 (m, 1H, HC(13b)); 1.00 (t, <sup>3</sup>J(8,7a)=7.4, 1.5H, H<sub>3</sub>C(8)); 1.00 (t, <sup>3</sup>J(8,7b)=7.4, 1.5H, H<sub>3</sub>C(8)).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

176.8 (C(6)); 174.6 (C(1)); 136.6 (C(2)); 132.9 (C(5)); 129.3 (C(11)); 128.9 (C(4)); 128.8 (C(3)); 127.8 (C(10)); 54.9 (C(9)); 32.5 (C(7)); 27.6 (C(14)); 24.3 (C(12)); 22.0 (C(13)); 9.7 (C(8)).

EI-MS:

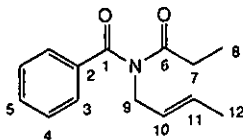
257 (2, M<sup>+</sup>), 200 (41), 177 (10), 152 (58), 106 (12), 105 (100), 96 (48), 81 (16), 80 (11), 79 (22), 77 (75), 57 (43), 51 (14).

Anal. calc. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257.33): C 74.68, H 7.44, N 5.44; found: C 74.68, H 7.52, N 5.39.

#### 2.2.2.4. N-Crotyl-N-propionyl-benzamid (54)

54 wurde analog der AAV4 dargestellt. Ausgehend von 7.00 g (40.0 mmol) Amid 45 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtDAc 3:1) und Kugelrohrdestillation (138°C, 6·10<sup>-2</sup> mbar) 8.6 g (93 %) Produkt 54 als farbloses Öl erhalten. Das Cis/Trans-Verhältnis betrug 1:5.3 (bestimmt anhand der Integrale im <sup>1</sup>H-NMR).

Analytische Daten von 54:



B.p. 138°C (6·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}$  = 1.5327.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.30.

IR (KBr):

3029w, 2979m, 2941m, 2881w, 1600w, 1491w, 1449s, 1351s, 1289s, 1242m, 1201s, 1177m, 1158m, 1075m, 961s, 908w, 719m.

EI-MS:

232 (47, [M+H]<sup>+</sup>), 231 (13, M<sup>+</sup>), 176 (15), 175 (17), 174 (27), 126 (47), 105 (100), 77 (41), 70 (44).

Anal. calc. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.54, H 7.56, N 6.09.

*N-trans*-Crotyl-*N*-propionyl-benzamid (trans-54).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.62-7.58 (m, 2H, HC(3)); 7.56-7.51 (m, 1H, HC(5)); 7.46-7.42 (m, 2H, HC(4)); 5.53-5.50 (m, 2H, HC(10,11)); 4.31-4.27 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 2.48 (q, <sup>3</sup>J(7,8)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 1.65 (dm, <sup>3</sup>J(12,11)=4.7, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 1.10 (t, <sup>3</sup>J(8,7)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C(8)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

177.3 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.9 (C(2)); 132.1 (C(5)); 129.3 (C(11)); 128.6 (C(4)); 128.2 (C(3)); 125.7 (C(10)); 47.9 (C(9)); 31.5 (C(7)); 17.6 (C(8)); 9.5 (C(12)).

*N-cis*-Crotyl-*N*-propionyl-benzamid (cis-54).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.62-7.58 (m, 2H, HC(3)); 7.56-7.51 (m, 1H, HC(5)); 7.46-7.42 (m, 2H, HC(4)); 5.60-5.54 (m, 1H, HC(11)); 5.47-5.41 (m, 1H, HC(10)); 4.39 (d, <sup>3</sup>J(9,10)=6.6, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 2.49 (q, <sup>3</sup>J(7,8)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 1.49-1.47 (dm, <sup>3</sup>J(12,11)=6.9, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 1.10 (t, <sup>3</sup>J(8,7)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C(8)).

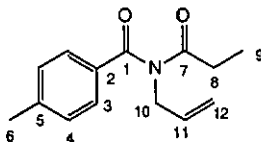
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

177.3 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.9 (C(2)); 132.1 (C(5)); 128.6 (C(4)); 128.2 (C(3)); 127.6 (C(11)); 125.4 (C(10)); 43.3 (C(9)); 31.5 (C(7)); 12.7 (C(8)); 9.5 (C(12)).

#### 2.2.2.5. *N*-Allyl-*N*-propionyl-4-methyl-benzamid (52)

52 wurde AAV4 hergestellt. Ausgehend von 5.0 g (29 mmol) Amid 46 wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 6:1) und Kugelrohrdestillation (127°C, 7·10<sup>-2</sup> mbar) wurden 5.9 g (90 %) Produkt 52 als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 52:



B.p. 127°C (7·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}$  = 1.5365.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.30.

IR (KBr):

2982m, 2941m, 2888w, 1689vs, 1664s, 1610m, 1428m, 1343s, 1289m, 1251m, 1207s, 1181s, 1109m, 1074m, 1021m, 962m, 835m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, COCl<sub>2</sub>, 298 K):

7.52 (*d*, <sup>3</sup>*J*(3,4)=8.1, 2H, HC(3)); 7.24 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(4,3)=8.5, <sup>4</sup>*J*(4,6)=0.7, 2H, HC(4)); 5.86 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11,12cis)=17.1, <sup>3</sup>*J*(11,12trans)=10.4, <sup>3</sup>*J*(11,10)=5.6, 1H, HC(11)); 5.14 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(12trans,11)=10.4, <sup>2</sup>*J*(12trans,12cis)=1.3, <sup>4</sup>*J*(12trans,10)=1.3, 1H, HC(12trans)); 5.11 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(12cis,11)=17.1, <sup>2</sup>*J*(12cis,12trans)=1.3, <sup>4</sup>*J*(12cis,10)=1.6, 1H, HC(12cis)); 4.35 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(10,11)=5.6, <sup>4</sup>*J*(10,12trans)=1.5, <sup>4</sup>*J*(10,12cis)=1.5, 2H, H<sub>2</sub>C(10)); 2.48 (*q*, <sup>3</sup>*J*(8,9)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(8)); 2.41 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(6)); 1.10 (*t*, <sup>3</sup>*J*(9,8)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C(9)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

177.1 (C(7)); 174.0 (C(1)); 143.0 (C(2)). 133.0 (C(11)); 132.7 (C(5)); 129.2 (C(4)); 128.4 (C(3)); 117.1 (C(12)); 48.3 (C(10)); 31.3 (C(8)); 21.4 (C(6)); 9.5 (C(9)).

EI-MS:

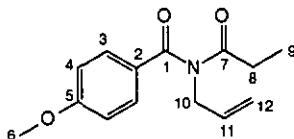
231 (18, M<sup>+</sup>), 230 (15), 216 (20), 175 (11), 120 (21), 91 (79), 89 (18), 65 (33).

Anal. calc. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.60, H 7.52, N 6.04.

### 2.2.2.6. N-Allyl-N-propionyl-4-methoxy-benzamid (53)

Imid 53 wurde nach der AAV4 hergestellt. Ausgehend von 17.7 g (92.3 mmol) N-Allyl-4-methoxy-benzamid 47 wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hcxan/EtOAc 5:1) und Kugelrohrdestillation (168°C, 6·10<sup>-2</sup> mbar) 21.9 g (96 %) Imid 53 als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 53:



B.p. 108°C (6·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}=1.5495.$ 
 $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 5:1)=0.20.$ 

IR (KBr):

3084w, 2979m, 2940m, 2880m, 2841w, 1736w, 1683w, 1660s, 1605s, 1578m, 1556w, 1536w, 1511s, 1462m, 1442m, 1421m, 1341s, 1313s, 1256vs, 1211s, 1170s, 1112m, 1072m, 1027s.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):
 7.62 (*dm*,  $^3J(3,4)=9.8$ , 2H, HC(3)); 6.93 (*dm*,  $^3J(4,3)=8.9$ , 2H, HC(4)); 5.86 (*ddt*,  $^3J(11,12\text{cis})=17.1$ ,  $^3J(11,12\text{trans})=10.4$ ,  $^3J(11,10)=5.6$ , 1H, HC(11)); 5.15-5.11 (*m*, 1H, HC(12cis)); 5.10 (*ddt*,  $^3J(12\text{trans},11)=10.7$ ,  $^2J(12\text{trans},12\text{cis})=^2J(12\text{trans},10)=1.4$ , 1H, HC(12trans)); 3.86 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ); 4.35 (*ddd*,  $^3J(10,11)=5.6$ ,  $^4J(10,12\text{cis})=^4J(10,12\text{trans})=1.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(10)$ ); 2.43 (*g*,  $^3J(8,9)=7.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(8)$ ); 1.09 (*t*,  $^3J(9,8)=7.4$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(9)$ ).
 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

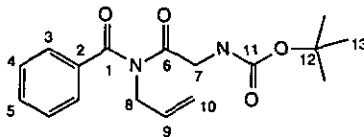
177.1 (C(7)); 173.7 (C(1)); 163.2 (C(5)); 133.1 (C(11)); 130.9 (C(3)); 127.6 (C(2)); 117.4 (C(12)); 114.0 (C(4)); 55.5 (C(6)); 48.6 (C(10)); 31.2 (C(8)); 9.7 (C(9)).

EI-MS:

 247 (10,  $M^+$ ), 136 (14), 135 (100), 107 (11), 92 (22), 77 (33), 64 (10), 57 (11).

 Anal. calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (247.29): C 68.00, H 6.93, N 5.66; found: C 67.77, H 7.13, N 5.56.

### 2.2.2.7. (Allyl-benzoyl-amino)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (**82**)

 Imid **82** wurde nach AAV3 dargestellt. Ausgehend von 2.12 g (13.2 mmol) *N*-Allyl-benzamid **43** und 2.91 g (17.1 mmol, 1.3 eq) *t*-Boc-glycin wurden nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 4:1) 1.8 g (43 %) Produkt **82** als leicht gelbliche Kristalle erhalten.
Analytische Daten von **82**:

M.p. 71.4-71.9°C.

 $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 1:1)=0.46.$ 

IR (KBr):

3752w, 3457w, 3311m, 3072w, 3055m, 3025w, 3008w, 2979m, 2960m, 2930m, 2866w, 2788w, 2721w, 2610w, 2481w, 2359w, 2287w, 1985w, 1966w, 1906w, 1740s, 1713s, 1645s, 1602m, 1579m, 1541s, 1491m, 1479m, 1456m, 1446m, 1432m, 1393s, 1369vs, 1342m, 1322m, 1312s, 1268m, 1247m, 1218s, 1143vs, 1109m, 1080m, 1031m, 1015m, 1004m.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):
 7.84-7.81 (*m*, 2H, HC(3)); 7.50-7.46 (*m*, 1H, HC(5)); 7.45-7.39 (*m*, 2H, HC(4)); 7.12 (*s*, 1H, HN); 5.80 (*ddt*,  $^3J(9,10\text{cis})=17.1$ ,  $^3J(9,10\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(9,8)=5.7$ , 1H, HC(9)); 5.16 (*ddm*,



$^3J(10\text{trans},9)=10.5$ ,  $^2J(10\text{trans},10\text{cis})=1.4$ , 1H, HC(10trans)); 5.18-5.12 (*m*, 1H, HC(10cis)); 4.75 (*d*,  $^3J(7,\text{HN})=4.8$ , 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 4.33 (*d*,  $^3J(8,9)=5.7$ ,  $^4J(8,10\text{cis})=^4J(8,10\text{trans})=1.4$ , 2H, H<sub>2</sub>C(8)); 1.54 (*s*, 9H, H<sub>3</sub>C(13)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

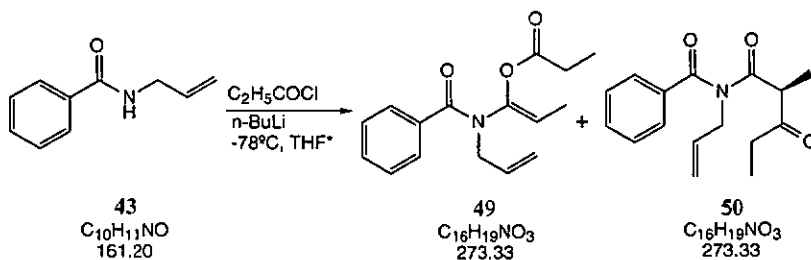
171.8 (C(6)); 167.2 (C(1)); 152.0 (C(11)); 134.1 (C(2)); 132.6 (C(9)); 131.5 (C(5)); 128.5 (C(4)); 127.0 (C(3)); 117.0 (C(10)); 84.2 (C(12)); 46.6 (C(8)); 46.4 (C(7)); 27.4 (C(13)).

EI-MS:

319 (25, [M+H]<sup>+</sup>), 263 (59), 245 (32), 220 (26), 219 (100), 218 (15), 162 (13), 135 (15), 122 (11), 105 (63).

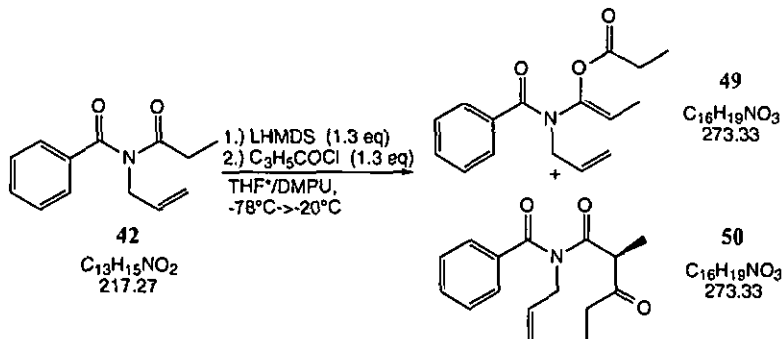
HR-CI-MS (isobutane): 319.16494 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; calc. 319.16523).

### 2.2.2.8. Propionsäure 1-(allyl-benzoyl-amino)-propenyl ester (49) und *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-3-oxo-pentensäure)-benzamid (50)



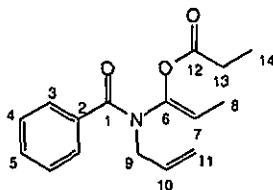
In einem getrockneten 10 ml-Dreihalskolben mit Tieftemperaturthermometer, Septum und Stickstoffeinleitung wurden 479 mg (2.97 mmol) Amid 43 in 5 ml THF\* gelöst und auf ca. -78°C abgekühlt. Anschliessend wurden 2.80 ml (4.48 mmol, 1.5 eq.) einer 1.6 molaren *n*-BuLi-Lösung in Hexan langsam zugetropft und noch 30 Minuten bei -78°C nachgerührt. Danach wurden 0.39 ml (413 mg, 3.88 mmol, 1.3 eq) Propionsäurechlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht langsam erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether versetzt und zunächst mit gesättigter Ammoniumchloridlösung extrahiert. Anschliessend wurde zweimal mit Wasser nachgewaschen. Die Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 5:1) wurden 117 mg (14 %) Produkt 49 als farbloses Öl, 73 mg (9 %) Produkt 50 als farblose Kristalle, 89 mg (11 %) Ausgangsprodukt 43 sowie 141 mg (17 %) des eigentlich gewünschten Imids 42 erhalten.

Darstellung via *N*- und *O*-Acylierung von *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid (42):



In einem getrockneten 25 ml 2-Halskolben, ausgestattet mit Tieftemperaturthermometer, Septum und N<sub>2</sub>-Einleitung, wurden 2.3 ml THF\*, 2.25 ml einer 1 M LHMDS-Lösung in THF (2.25 mmol, 1.3 eq) und 800 µl DMPU vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Anschliessend wurden während ca. 20 Minuten eine Lösung von 376 mg (1.73 mmol) *N*-Allyl-propionyl benzamid 42 in 3 ml THF\* langsam entlang der Glaswand zugegeben, so dass die Imidlösung bereits abgekühlt war, als sie die Basenlösung erreichte. Anschliessend wurde noch während 30 Minuten bei -78°C nachgerührt und danach die Reaktionsmischung auf -90°C abgekühlt. In einem zweiten, getrockneten 25 ml 2-Halskolben wurden 196 µl (208 mg, 2.25 mmol, 1.3 eq) Propionsäurechlorid in 3.5 ml THF\* vorgelegt und ebenfalls auf -90°C abgekühlt. Via einer Doppelkanüle wurde die Basen/Enolatlösung während 5 Minuten so zur Propionsäurechloridlösung getropft, dass die Temperatur im Kolben nicht -78°C überstieg. Danach wurde das Reaktionsgefäss langsam auf -20°C erwärmt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet. In Pentan wurde mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und halbgesättigter NaCl-Lösung extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Anschliessende Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 7:1) ergaben 353 mg (75 % Gesamtausbeute) einer Mischung der Produkte 49 und 50. Das Verhältnis von 50 zu 49 betrug laut <sup>1</sup>H-NMR 1.8:1 (bestimmt anhand der Integrale).

Analytische Daten von Propionsäure 1-(allyl-benzoyl-amino)-propenyl ester (49):



R<sub>F</sub> (Hexan/EtOAc 5:1)=0.14.

IR (CHCl<sub>3</sub>):

3020<sub>m</sub>, 3011<sub>m</sub>, 2434<sub>m</sub>, 2400<sub>m</sub>, 1519<sub>m</sub>, 1475<sub>m</sub>, 1425<sub>m</sub>, 1236<sub>s</sub>, 1218<sub>vs</sub>, 1199<sub>s</sub>, 771<sub>vs</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.61-7.49 (*m*, 2H, HC(3)); 7.42-7.31 (*m*, 3H, HC(4,5)); 5.92 (*ddt*, <sup>3</sup>J(10,11<sub>cis</sub>)=17.2, <sup>3</sup>J(10,11<sub>trans</sub>)=10.2, <sup>3</sup>J(10,9)=5.9, 1H, HC(10)); 5.25 (*ddt*, <sup>3</sup>J(11<sub>cis</sub>,10)=17.2, <sup>2</sup>J(11<sub>cis</sub>,11<sub>trans</sub>)=1.5, <sup>4</sup>J(11<sub>cis</sub>,9)=1.5, 1H, HC(11<sub>cis</sub>)); 5.17 (*ddt*, <sup>3</sup>J(11<sub>trans</sub>,10)=10.2, <sup>2</sup>J(11<sub>trans</sub>,11<sub>cis</sub>)=4.2, <sup>4</sup>J(11<sub>trans</sub>,9)=1.3, 1H, HC(11<sub>trans</sub>)); 4.95 (*q*, <sup>3</sup>J(7,8)=7.0, 1H, HC(7)); 4.21

(*ddd*,  $^3J(9,10)=5.9$ ,  $^4J(9,11\text{cis}) \approx ^4J(9,11\text{trans})=1.4$ ,  $\text{H}_2\text{CN}$ ); 2.42 (*q*,  $^3J(13,14)=7.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(13)$ ); 1.29 (*d*,  $^3J(8,7)=7.0$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 1.16 (*t*,  $^3J(14,13)=7.5$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

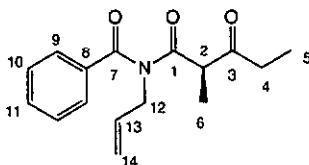
171.1 u. 170.3 (C(1) u. C(12)); 141.5 (C(6)); 135.7 (C(2)); 133.0 (C(10)); 130.1 (C(5)); 127.8 (C(4)); 127.7 (C(3)); 117.2 (C(11)); 113.8 (C(7)); 49.6 (C(9)); 27.2 (C(13)); 11.1 (C(8)); 8.9 (C(14)).

EI-MS

274 (5,  $[M+1]^+$ ), 217 (22), 216 (74), 202 (10), 200 (18), 162 (4), 105 (100), 77 (40), 57 (29).

HR-ESI-MS: 296.12527 ( $[M+\text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ ; calc. 296.12571).

Analytische Daten von *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-3-oxo-pentansäure)-benzamid (50):



M.p. 69.3-71.1°C.

$R_f$ (Hexan/EtOAc 5:1)=0.14.

IR (KBr):

3088w, 3063w, 3038w, 2978m, 2960w, 2941m, 1716s, 1695vs, 1645m, 1600m, 1462m, 1449m, 1429m, 1413m, 1360s, 1336s, 1272m, 1252s, 1221vs, 1150s, 1091m, 1079m, 1052w, 960s.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)<sup>11</sup>:

7.58-7.49 (*m*, 3H, HC(9,9',11)); 7.45-7.40 (*m*, 2H, HC(10,10')); 5.79 (*ddt*,  $^3J(13,14\text{trans})=17.2$ ,  $^3J(13,14\text{cis})=10.4$ ,  $^3J(13,12)=5.2$ , 1H, HC(13)); 5.13 (*ddt*,  $^3J(14\text{cis},13)=10.4$ ,  $^2J(14\text{cis},14\text{trans}) \approx ^2J(14\text{cis},12)=1.3$ , 1H, HC(14cis)); 5.04 (*ddt*,  $^3J(14\text{trans},13)=17.2$ ,  $^2J(14\text{trans},14\text{cis}) \approx ^2J(14\text{trans},12)=1.4$ , 1H, HC(14trans)); 4.34-4.20 (*m*, 3H,  $\text{H}_2\text{C}(12)$  a. HC(2)); 2.64 (*dq*,  $^2J(4a,4b)=18.1$ ,  $^3J(4a,5)=7.2$ , 1H, HC(4a)); 2.55 (*dq*,  $^2J(4b,4a)=18.1$ ,  $^3J(4b,10)=7.2$ , 1H, HC(4b)); 1.40 (*d*,  $^3J(6,2)=7.1$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ); 1.06 (*dd*,  $^3J(5,4a)=7.2$ ,  $^3J(5,4b)=7.2$ ,  $\text{H}_3\text{C}(5)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

207.5 (C(3)); 174.5 / 173.2 (C(1) u. C(6)); 134.9 (C(8)); 132.5 (C(13)); 132.0 (C(11)); 128.6 (C(10,10')); 127.7 (C(9,9')); 117.4 (C(14)); 54.6 (C(2)); 49.1 (C(12)); 33.9 (C(4a,4b)); 13.9 (C(6)); 7.6 (C(5)).

EI-MS:

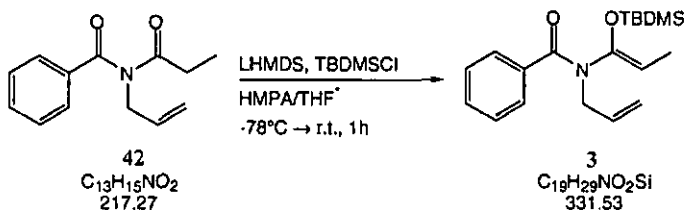
274 (6,  $[M+H]^+$ ), 273 (4,  $M^+$ ), 217 (21), 216 (32), 202 (7), 162 (5), 105 (100), 77 (41), 57 (22), 51 (9).

Anal. calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (273.33): C 70.31, H 7.01, N 5.12; found: C 70.27, H 7.02, N 5.08.

<sup>11</sup> verunreinigt mit etwas 49

### 2.2.3. N,O-Silyl-ketenacetale

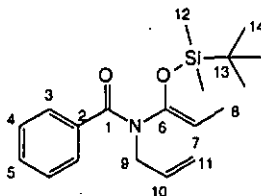
#### 2.2.3.1. N-Allyl-N-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(Z)-propenyl]-benzamid (3)



= AAV5

In einem getrockneten 100 ml Dreihalskolben mit Tieftemperaturthermometer, Septum und Stickstoffeinleitung wurden 15 ml THF\*, 12.7 ml (12.7 mmol, 2 eq) LHMDS (1 M in THF) und 4 ml HMPA vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Anschliessend wurden 1.38 g (6.36 mmol) Imid 42 in 5 ml THF\* während einer halben Stunde langsam zugegeben. Die Zugabe erfolgte so, dass die Lösung an der Glaswand des Dreihalskolben herunterlief und sich somit abgekühlt hatte, bevor es die Basenlösung erreichte. Mit weiteren 2 ml THF\* wurde nachgewaschen. Bei -78°C wurde während einer Stunde gerührt und anschliessend die Reaktionsmischung auf -85°C abgekühlt. Danach wurden 12.7 ml (12.7 mmol, 2 eq) einer 1 M TBDMSCl-Lösung in THF\* rasch zugegeben, aber nur so schnell, dass sich die Reaktionsmischung nicht über -75°C erwärmte. Bei -78°C wurde 45 Minuten nachgerührt und anschliessend das Kältebad entfernt. Bei Raumtemperatur wurde noch eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml Pentan zugegeben und mit 50 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und zweimal 50 ml halbgesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) wurden 1.79 g (85 %) Produkt 3 als leicht gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 3:



B.p. 160°C (4·10<sup>-2</sup> mbar) (zersetzt sich dabei leicht).

$n_D^{20}$  = 1.5078.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.40.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

3059vw, 2958m, 2932m, 2887w, 2860m, 1681m, 1640vs, 1579w, 1473w, 1448w, 1391m, 1326m, 1299m, 1211m, 1163w, 1133m, 1076m, 928w, 841m, 832m.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 353 K)\*:

7.60-7.47 (*m*, 2H, HC(3)); 7.40-7.35 (*m*, 3H, HC(4,5)), 5.91 (*ddt*,  $^3J(10,11\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(10,9)=5.9$ , 1H, HC(10)); 5.22 (*ddt*,  $^3J(11\text{cis},9)=17.2$ ,  $^2J(11\text{cis},11\text{trans})=1.6 \approx ^4J(11\text{cis},9)$ , 1H, HC(11cis)); 5.18 (*ddt*,  $^3J(11\text{trans},13)=10.2$ ,  $^2J(11\text{trans},11\text{cis}) \approx ^4J(11\text{trans},9)=1.5$ , 1H, HC(11trans)); 4.58 (*q*,  $^3J(7,8)=6.8$ , 1H, HC(7)); 4.14 (*d*,  $^3J(9,10)=5.8$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 1.41 (*d*,  $^3J(8,7)=6.8$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 0.84 (*s*, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 0.13 (*s*, 12H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

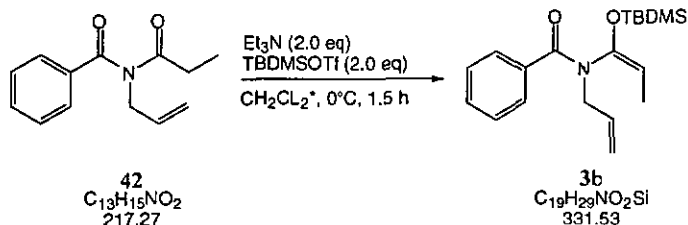
169.7 (C(1)), 144.5 (C(6)); 136.2 (C(2)); 133.2 (C(10)); 129.9 (C(5)); 127.7 (C(3)); 127.6 (C(4)); 117.4 (C(11)); 102.1 (C(7)); 50.9 (C(9)); 25.4 (C(14)); 18.1 (C(13)); 10.8 (C(8)); -4.1 (C(12)).

EI-MS:

333 (13), 332(50,  $[M+1]^+$ ), 331 (55,  $M^+$ ), 330 (36), 316 (16), 304 (14), 276 (18), 275 (56), 274 (100), 234 (13), 233 (22), 232 (12), 144 (23), 105 (93), 77 (16), 73 (11).

Anal. calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$  (331.53): C 68.84, H 8.82, N 4.22; found: C 68.52, H 8.94, N 4.06.

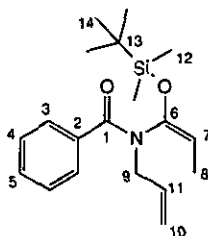
### 2.2.3.2. *N*-Allyl-*N*-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(E)-propenyl]-benzamid (**3b**)



In einem getrockneten 50 ml Zweihalskolben, ausgestattet mit Thermometer und Stickstoffeinleitung wurden 16 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ \* vorgelegt und mit 970 mg (4.46 mmol) lmid **42** versetzt. Danach wurde die Mischung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschliessend wurden 904 mg (1.22 ml, 8.93 mmol, 2.0 eq) Triethylamin und 2.05 ml (2.36 g, 8.93 mmol) TBDMSOTf zugegeben. Nach 1.5 Stunden wurde die Mischung mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet. Anschliessend wurde in Pentan einmal mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , einmal ges.  $\text{NaHCO}_3$  und einmal mit halbgesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie (Hexan/ $\text{EtOAc}$  15:1) wurden 1.33 g (90 %) Produkte **3b** und **3** im Verhältnis von *E/Z* = 3:1 isoliert. (gemessen anhand der Integrale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).

\* Bedingt durch das Heizen ist ein Teil des Produkts hydrolysiert.

NMR- Daten von 3b:



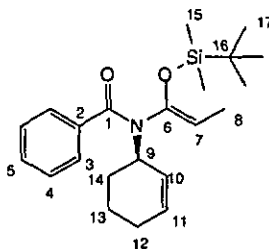
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K):  
 7.63-7.61 (*m*, 2H, HC(3,3')); 7.40-7.35 (*m*, 1H, HC(5)); 7.33-7.27 (*m*, 2H, HC(4,4')); 5.93 (*ddm*,  $^3J(10,11\text{cis})=16.7$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=10.4$ , 1H, HC(10)); 5.27-5.23 (*ddm*,  $^3J(11\text{cis},10)=17.1$ ,  $^2J(11\text{cis},11\text{trans})=1.5$ , 1H, HC(11cis)); 5.16 (*ddt*,  $^3J(11\text{trans},10)=10.1$ ,  $^2J(11\text{trans},11\text{cis})=^4J(11\text{trans},9)=1.2$ , 1H, HC(11trans)); 4.35 (*dd*,  $^2J(9a,9b)=14.6$ ,  $^3J(9a,10)=5.6$ , 1H, HC(9a)); 4.20 (*q*,  $^3J(7,8)=6.8$ , 1H, HC(7)); 4.06 (*dd*,  $^2J(9b,9a)=14.6$ ,  $^3J(9b,10)=7.6$ , 1H, HC(9b)); 1.20 (*d*,  $^3J(8,7)=6.8$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 0.95 (*s*, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ); 0.16 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12a)$ ); 0.09 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12b)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  
 170.3 (C(1)); 145.1 (C(6)); 136.3 (C(2)); 133.1 (C(10)); 130.2 (C(5)); 127.44 (C(4)); 127.42 (C(3)); 118.0 (C(11)); 98.9 (C(7)); 48.4 (C(9)); 25.5 (C(14)); 18.0 (C(13)); 11.8 (C(8)); -4.9 (C(12b)); -5.2 (C(12a)).

### 2.2.3.3. *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(Z)-propenyl]-benzamid (17)

Produkt 17 wurde AAV5 dargestellt. Ausgehend von 4.00 g (15.5 mmol) Imid 55 wurden nach Extraktion und Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 15:1) 5.19 g (90%) Produkt 17 als leicht gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 17:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) 0.36.

$n_D^{20}=1.5233$ .

IR (KBr):

3059w, 3028w, 2931s, 2859s, 1678m, 1646vs, 1603w, 1473m, 1463m, 1447m, 1384s, 1349s, 1337s, 1304s, 1255s, 1232m, 1212m, 1195m, 1164w, 1136m, 1078s, 1017m, 895m, 840s, 783s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K):

7.49 (*dd*,  $^3J(3,4)=7.7$ ,  $^4J(3,5)=1.8$ , 2H, HC(3)); 7.41-7.38 (*m*, 3H, HC(5,4)); 5.79-5.75 (*m*, 1H, HC(11)); 5.64 (*dd*,  $^3J(10,11)=10.2$ ,  $^3J(10,9)=2.2$ , 1H, HC(10)); 4.66 (*m*, 1H, HC(9)); 4.63 (*q*,  $^3J(7,8)=6.9$  1H, HC(7)); 2.00-1.86 (*m*, 4H,  $\text{H}_2\text{C}(12$  u. 14)); 1.84-1.79 (*m*, 1H,  $\text{H}_2\text{C}(13\text{a})$ ); 1.58-1.53 (*m*, 1H,  $\text{H}_2\text{C}(13\text{b})$ ); 1.45 (*d*,  $^3J(8,7)=6.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 0,86 (*s*, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 0,10 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15\text{a})$ ); 0,09 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15\text{b})$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K)\*:

175.7 (C(1)); 141.6 (C(6)); 136.8 (C(2)); 129.1 (C(5)); 128.4 (C(3)); 128.3 (C(11)); 127.8 (C(10)); 127.4 (C(4)); 103.7 (C(7)); 53.5 (C(9)); 26.7 (C(14)); 25.1 (C(17)); 23.7 (C(12)); 20.9 (C(13)); 17.6 (C(16)); 10.3 (C(8)); -4.2 (C(15)).

EI-MS:

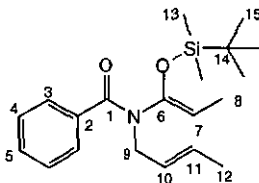
371 (0.1,  $M^+$ ), 314 (5), 266 (8), 234 (25), 178 (25), 135 (12), 106 (11), 105 (100), 81 (45), 79 (35), 77(57), 75 (40), 73 (50).

HR-ESI-MS: 394.21754 ( $[M+Na]^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiNa}$ ; calc. 394.21727).

#### 2.2.3.4. *N*-Crotyl-*N*-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(Z)-propenyl]-benzamid (58)

Silyl-*N,O*-Ketenacetal **58** wurde nach AAV5 dargestellt. Ausgehend von 2.01 g (8.69 mmol) Imid **54** wurden nach Extraktion und Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 15:1) 2.79 g (93 %) Produkt **58** als ganz leicht gelbes Öl erhalten. Das Cis/Trans-Verhältnis betrug laut  $^1\text{H-NMR}$  1:4.7.

Analytische Daten von **58**:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.42.

$n_D^{20}=1.5109$ .

IR (KBr):

3029 $w$ , 2957 $s$ , 2931 $s$ , 2886 $m$ , 2859 $s$ , 1679 $s$ , 1651 $vs$ , 1603 $w$ , 1473 $m$ , 1448 $m$ , 1429 $m$ , 1391 $s$ , 1371 $s$ , 1317 $s$ , 1257 $s$ , 1203 $s$ , 1128 $m$ , 1075 $s$ , 1030 $w$ , 835 $s$ , 783 $s$ .

\* Bei Raumtemperatur wiesen einige Resonanzen extreme Verbreiterung aufgrund gehinderter Rotation auf. Bei 353 K zersetzte sich die Substanz im Verlauf der Spektrenaufnahme jedoch teilweise. Die Zuordnung der Resonanzen erfolgte anhand des 353 K-Spektrums im Vergleich mit dem aufgenommenen Spektrum bei 298 K und dem Spektrum des entsprechenden Imids XXX. COSY/HETCOR waren aufgrund der oben genannten Gründe nicht möglich.

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 K) (*trans*-Isomer):

7.55-7.51 (*m*, 2H, HC(3)); 7.44-7.34 (*m*, 3H, HC(4,5)); 5.66-5.61 (*dqm*, <sup>3</sup>*J*(11,10)=15.4, <sup>3</sup>*J*(11,12)=6.0, 1H, HC(11)); 5.55 (*dtq*, <sup>3</sup>*J*(10,11)=15.4, <sup>3</sup>*J*(10,9)=5.8, <sup>4</sup>*J*(10,12)=1.3, 1H, HC(10)); 4.56 (*q*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=6.8, 1H, HC(7)); 4.07 (*d*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=5.7, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.68 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,11)=6.0, <sup>4</sup>*J*(12,10)=1.1, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 1.42 (*d*, <sup>4</sup>*J*(8,7)=6.8, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 0.84 (*s*, 9H, H<sub>3</sub>C(15)); 0.12 (*s*, 6H, H<sub>3</sub>C(13)).

4.17 (*d*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=6.0, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.63 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,11)=6.6, <sup>4</sup>*J*(12,10)=1.1, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 0.86 (*s*, 9H, H<sub>3</sub>C(15)); 0.15 (*s*, 6H, H<sub>3</sub>C(13)). (*cis*-Isomer)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) (*trans*-Isomer):

169.5 (C(1)); 144.5 (C(6)); 136.4 (C(2)); 129.8 (C(5)); 128.8 (C(11)); 127.7 (C(3)); 127.5 (C(4)); 126.0 (C(10)); 101.8 (C(7)); 50.2 (C(9)); 25.3 (C(15)); 18.0 (C(14)); 17.6 (C(8)); 10.7 (C(12)); -4.3 (C(13)).

EI-MS:

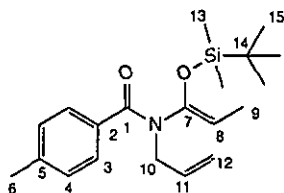
347 (26), 346 (38, [M+H]<sup>+</sup>), 345 (46, M<sup>+</sup>), 290 (13), 289 (20), 288 (62), 264 (10), 240 (30), 234 (42), 233 (27), 232 (26), 179 (14), 178 (21), 105 (100), 77 (55), 75 (22), 73 (46).

HR-ESI-MS: 368.20100 ([M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>SiNa; calc. 368.20162).

### 2.2.3.5. N-Allyl-N-[(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(Z)-propenyl]-4-methyl-benzamid (59)

Silyl-*N,O*-Ketenacetal 59 wurde nach AAV5 dargestellt. Ausgehend von 3.0 g (12.3 mmol) Imid 52 wurden nach Extraktion und Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 15:1) 3.96 g (93 %) Produkt 59 als leicht gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 59:



*R<sub>f</sub>* (Hexan/EtOAc 5:1)=0.36.

*n*<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.5102.

IR (KBr):

3081*w*, 2957*s*, 2930*s*, 2887*m*, 2860*s*, 1680*s*, 1651*vs*, 1613*m*, 1573*w*, 1473*m*, 1463*m*, 1407*m*, 1389*s*, 1364*s*, 1327*s*, 1297*s*, 1257*s*, 1213*s*, 1184*m*, 1132*m*, 1076*s*, 838*s*.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 K):

7.46 (*d*, <sup>3</sup>*J*(3,4)=8.1, 2H, HC(3)); 7.18 (*d*, <sup>3</sup>*J*(4,3)=7.8, 2H, HC(4)); 5.90 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11,12<sub>cis</sub>)=17.2, <sup>3</sup>*J*(11,12<sub>trans</sub>)=10.3, <sup>3</sup>*J*(11,10)=5.9, 1H, HC(11)); 5.20 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(12<sub>cis</sub>,11)=17.0, <sup>2</sup>*J*(12<sub>cis</sub>,12<sub>trans</sub>) = <sup>4</sup>*J*(12<sub>cis</sub>,10)=1.5, 1H, HC(12<sub>cis</sub>)); 5.17 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(12<sub>trans</sub>,11)=10.1, <sup>2</sup>*J*(12<sub>trans</sub>,12<sub>cis</sub>) = <sup>4</sup>*J*(12<sub>trans</sub>,10)=1.4, 1H, HC(12<sub>trans</sub>)); 4.54 (*q*, <sup>3</sup>*J*(8,9)=6.8, 1H, HC(8)); 4.12 (*dm*,



$^3J(10,11)=5.8$ , 2H,  $H_2C(10)$ ; 2.33 (s, 3H,  $H_3C(6)$ ); 1.43 (d,  $^3J(9,8)=6.8$ , 3H,  $H_3C(9)$ ); 0.85 (s, 9H,  $H_3C(15)$ ); 0.13 (s, 6H,  $H_3C(13)$ ).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):

169.7 (C(1)); 144.6 (C(7)); 140.1 (C(2)); 133.4 (C(11)); 128.3 (C(3,4)); 127.9 (C(5)); 117.3 (C(12)); 101.9 (C(8)); 50.9 (C(10)); 25.4 (C(15)); 21.3 (C(6)); 18.1 (C(14)); 10.8 (C(9)); -4.1 (C(13)).

EI-MS:

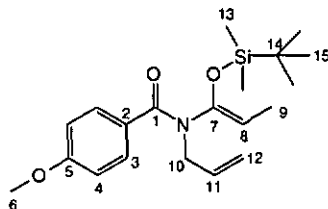
346 (38,  $[M+H]^+$ ), 345 (11,  $M^+$ ), 288 (15), 247 (16), 119 (100), 91 (41), 86 (22), 84 (36), 75 (10), 73 (38), 65 (11).

HR-ESI-MS: 368.20000 ( $[M+Na]^+$ ,  $C_{20}H_{31}NO_2SiNa$ ; calc. 368.20162).

### 2.2.3.6. N-Allyl-N-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(Z)-propenyl]-4-methoxy-benzamid (60)

N,O-Ketenacetal **60** wurde nach AAV5 hergestellt. Eingesetzt wurden 3.6 g (14.4 mmol) Imid **53**. Nach Flashchromatographie ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 7:1) wurden 4.47 g (86 %) Produkt **60** als leicht gelbliches Öl erhalten.

Analytische-Daten von **60**:



$n_D^{20} = 1.5995$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.26.

IR (KBr):

3080w, 2957m, 2930s, 2859m, 2056w, 1679m, 1644vs, 1608s, 1578w, 1555w, 1513s, 1473m, 1463m, 1419m, 1389s, 1364s, 1327s, 1303s, 1255vs, 1212m, 1176s, 1131m, 1109m, 1075s, 1034m, 1005w, 840s.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):

7.69-7.62 (m, 2H, HC(3)); 6.84-6.80 (m, 2H, HC(4)); 5.93 (ddt,  $^3J(11,12\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(11,12\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(11,10)=6.0$ , 1H, HC(11)); 5.22 (ddt,  $^3J(12\text{cis},11)=17.2$ ,  $^2J(12\text{cis},12\text{trans})=^4J(12\text{cis},10)=1.4$ , 1H, HC(12cis)); 5.17 (ddt,  $^3J(12\text{trans},11)=10.2$ ,  $^2J(12\text{trans},12\text{cis})=^4J(12\text{trans},10)=1.4$ , 1H, HC(12trans)); 4.52 (q,  $^3J(8,9)=6.8$ , 1H, HC(8)); 4.18 (br, 2H,  $H_2C(10)$ ); 3.81 (s, 3H,  $H_3C(6)$ ); 1.46 (d,  $^3J(9,8)=6.8$ , 2H,  $H_3C(9)$ ); 0.84 (s, 9H,  $H_3C(15)$ ); 0.13 (s, 6H,  $H_3C(13)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

169.1 (C(1)); 161.1 (C(5)); 145.0 (C(7)); 133.5 (C(11)); 130.0 (C(3)); 128.4 (C(2)); 117.2 (C(12)); 112.9 (C(4)); 101.5 (C(8)); 55.3 (C(6)); 51.3 (C(10)); 25.4 (C(15)); 18.1 (C(14)); 10.8 (C(9)); -4.1 (C(13)).

EI-MS:

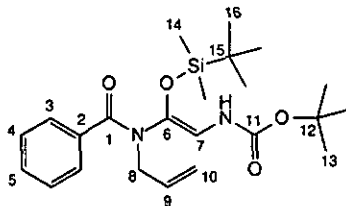
361 (8,  $M^+$ ), 360 (10), 305 (11), 304 (24), 263 (19), 136 (11), 135 (100), 107 (18), 92 (11), 77 (27), 73 (27).

HR-ESI-MS: 384.19561 ( $[M+Na]^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{SiNa}$ ; calc. 384.19654).

### 2.2.3.7. (Allyl-benzoyl-amino)-2-*t*-butyl-dimethyl-silyloxy-(*Z*)-vinyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (79)

Ketenacetal **79** wurde im Wesentlichen nach AAV5 hergestellt. Allerdings wurden jeweils 2.3 Äquivalente Base und TBDMSCl sowie DMPU anstelle von HMPA als Kosolvens eingesetzt. Ausgehend von 2.04 g (6.42 mmol) **82** wurden nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 8:1) 2.08 g (75 %) Produkt **79** als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von **79**:



$n_D^{20} = 1.5078$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.20.

IR (KBr):

3451 $m$ , 3121 $w$ , 3068 $w$ , 2955 $m$ , 2931 $m$ , 2897 $m$ , 2859 $m$ , 2358 $w$ , 1709 $s$ , 1674 $s$ , 1602 $w$ , 1582 $m$ , 1505 $s$ , 1478 $vs$ , 1445 $m$ , 1420 $m$ , 1367 $s$ , 1349 $m$ , 1310 $m$ , 1255 $s$ , 1225 $m$ , 1195 $m$ , 1173 $m$ , 1151 $m$ , 1104 $w$ , 1048 $m$ , 1005 $w$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298 K):

7.79-7.57 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.56 ( $d$ ,  $^3J(\text{HN},7)=10.3$ , 1H, HN); 7.53-7.49 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.46-7.42 ( $m$ , 2H, HC(4)); 6.49 ( $d$ ,  $^3J(7,\text{HN})=10.2$ , 1H, HC(7)); 5.84 ( $ddt$ ,  $^3J(9,10\text{cis})=17.1$ ,  $^3J(9,10\text{trans})=10.2$ ,  $^3J(9,8)=6.1$ , 1H, HC(9)); 5.20-5.14 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(10)$ ); 3.90 ( $d$ ,  $^3J(8,9)=6.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(8)$ ); 1.47 ( $s$ , 9H,  $\text{H}_3\text{C}(13)$ ); 1.01 ( $s$ , 9H,  $\text{H}_3\text{C}(16)$ ); 0.20 ( $s$ , 6H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ).

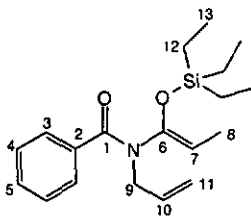
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 298 K):

163.2 (C(1)); 153.9 (C(6)); 133.7 (C(2)); 133.1 (C(9)); 131.7 (C(5)); 128.7 (C(4)); 126.7 (C(3)); 117.6 (C(10)); 105.6 (C(7)); 81.0 (C(11)); 53.4 (C(12)); 50.4 (C(8)); 28.2 (C(13)); 25.5 (C(16)); 18.9 (C(15)).

DCI-MS:

433 (9,  $[M+H]^+$ ), 377 (14), 333 (12), 275 (18), 227 (16), 216 (30), 200 (24), 178 (13), 105 (100), 92 (11), 91 (11), 90 (16), 77 (23), 75 (26), 74 (22), 73 (46).Anal. calc. for  $C_{17}H_{24}NO_5P$  (353.35): C 57.79, H 6.85, N 3.96, P 8.77; found: C 57.56, H 6.77, N 4.09, P 9.33.HR-ESI-MS: 455.23353 ( $[M+Na]^+$ ,  $C_{23}H_{36}N_2O_4SiNa$ ; calc. 455.23365).2.2.3.8. N-Allyl-N-(1-triethyl-silanloxy-(Z)-propenyl)-benzamid (61)

N,O-Ketenacetal **61** wurde wesentlich nach AAV5 hergestellt. Eingesetzt wurden jedoch DMPU anstelle von HMPA, 1.5 eq Triethylchlorsilan anstelle von TBDMSCl und 1.5 eq LHMDs. Ausgehend von 392 mg (1.80 mmol) lmid **42** wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 15:1) 423 mg (71 %) Produkt **61** als leicht gelbes Öl erhalten.

Analyse Daten von **61**: $n_D^{20} = 1.5013$ . $R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.34.

IR (KBr):

3082w, 3063w, 3028w, 2958s, 2938m, 2915m, 2877m, 2736w, 1954w, 1809w, 1679s, 1653vs, 1602w, 1580w, 1493w, 1458m, 1448m, 1417m, 1368s, 1344m, 1323s, 1297m, 1241m, 1212s, 1180w, 1162w, 1135m, 1078s, 1029w, 1003m, 746s, 729s.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 298 K):7.62 (d, <sup>3</sup>J(3,4)=6.9, 2H, HC(3)); 7.38-7.28 (m, 3H, HC(4,5)); 5.92 (ddt, <sup>3</sup>J(10,11 cis)=17.2, <sup>3</sup>J(10,11 trans)=10.3, <sup>3</sup>J(10,9)=5.9, 1H, HC(10)); 5.24-5.16 (m., 2H, H<sub>2</sub>C(11)); 4.43 (q, <sup>3</sup>J(7,8)=6.5, 1H, HC(7)); 4.18 (br, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.37 (d, <sup>3</sup>J(8,7)=6.8, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 0.94 (t, <sup>3</sup>J(13,12)=7.9, 9H, H<sub>3</sub>C(13)); 0.67 (q, <sup>3</sup>J(12,13)=7.9, 6H, H<sub>2</sub>C(12)).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 298 K):

169.9 (C(1)); 144.3 (C(6)); 136.3 (C(2)); 133.2 (C(10)); 129.9 (C(5)); 127.7 (C(3)); 127.6 (C(4)); 117.2 (C(11)); 102.4 (C(7)); 50.3 (C(9)); 10.9 (C(8)); 6.6 (C(13)); 5.4 (C(12)).

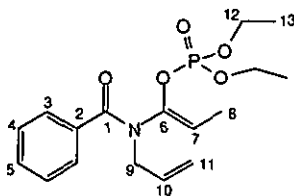
DCI-MS:

331 (<1,  $M^+$ ), 302 (11), 115 (17), 105 (100), 95 (10), 87 (35), 77 (93), 75 (11), 59 (22).HR-Cl-MS (isobutan): 332.20396 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{19}H_{30}NO_2Si$ ; calc. 2332.20403).

2.2.3.9. Phosphorsäure 1-(allyl-benzoyl-amino)-(Z)-propenyl ester diethyl ester (62)

Das *N,O*-Phosphor-ketenacetal **62** wurde in Anlehnung an AAV5 hergestellt. Eingesetzt wurden 623 mg (2.87 mmol) Imid **42**, 1.2 Äquivalente LHMDs und 618  $\mu$ l (742 mg, 4.30 mmol, 1.5 eq) Diethylchlorphosphat. Nach Extraktion und Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 2:1) wurden 646 mg (64 %) Produkt **62** als leicht gelbliches Öl erhalten.

Analytische Daten von **62**:



$$n_D^{20} = 1.5068.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 1:1) = 0.24.$$

IR (KBr):

3062<sub>w</sub>, 2985<sub>m</sub>, 2932<sub>w</sub>, 2868<sub>w</sub>, 1693<sub>m</sub>, 1661<sub>s</sub>, 1602<sub>w</sub>, 1580<sub>w</sub>, 1494<sub>w</sub>, 1479<sub>w</sub>, 1447<sub>m</sub>, 1370<sub>s</sub>, 1306<sub>s</sub>, 1281<sub>s</sub>, 1216<sub>m</sub>, 1165<sub>w</sub>, 1127<sub>w</sub>, 1103<sub>w</sub>, 1030<sub>vs</sub>, 963<sub>s</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 298 K):

7.61-7.58 (*m*, 2H, HC(3)); 7.37-7.28 (*m*, 3H, HC(4,5)); 5.89 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(10,11<sub>cis</sub>)=17.0, <sup>3</sup>*J*(10,11<sub>trans</sub>)=10.4, <sup>3</sup>*J*(10,9)=6.1, 1H, HC(10)); 5.25-5.21 (*m*, 1H, HC(11<sub>cis</sub>)); 5.17 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(11<sub>trans</sub>,10)=10.2, <sup>2</sup>*J*(11<sub>trans</sub>,11<sub>cis</sub>)=1.2, 1H, HC(11<sub>trans</sub>)); 4.79 (*q*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=6.6, 1H, HC(7)); 4.30 (*br*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 4.18-4.06 (*m*, 4H, H<sub>2</sub>C(12)); 1.49 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(8,7)=6.9, <sup>5</sup>*J*(8,P)=2.3, 1H, HC(8)); 1.31 (*ud*, <sup>3</sup>*J*(13,12)=7.1, <sup>4</sup>*J*(13,P)=1.0, 6H, H<sub>3</sub>C(13)).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 298 K):

170.3 (C(1)); 141.0 (C(6)); 135.5 (C(2)); 132.6 (C(10)); 130.1 (C(5)); 127.8/127.6 (C(3,4)); 117.9 (C(11)); 111.7 (C(7)); 64.5/64.4 (C(12)); 50.0 (C(9)); 16.0/15.9 (C(13)); 10.9 (C(8)).

DCI-MS:

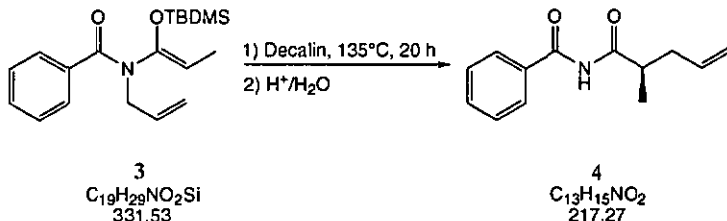
355 (16, [M+2]<sup>+</sup>), 354 (76, [M+1]<sup>+</sup>), 353 (2, M<sup>+</sup>), 200 (49), 105 (44), 96 (24), 95 (100), 94 (11), 77 (12), 58 (14).

Anal. calc. for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P (353.35): C 57.79, H 6.85, N 3.96, P 8.77; found: C 57.56, H 6.77, N 4.09, P 9.33.

HR-CI-MS (isobutan): 354.14640 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>P; calc. 354.14648).

## 2.2.4. Thermische aza-Claisen Umlagerungen

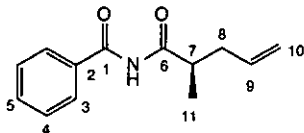
### 2.2.4.1. (2-Methyl-pent-4-enyl)-benzamid (4)



= AAV6

In einem getrockneten 10 ml Katalysegefäß wurden 237 mg (715  $\mu\text{mol}$ ) *N,O*-Silylacetal **3** vorgelegt und mit 2.3 ml Decalin versetzt. Das Gefäß wurde am HV/ $\text{N}_2$ (fl.) durch drei Einfrier-Auftau-Zyklen evakuiert und mit Argon begast. Die Reaktionslösung wurde bei  $135^\circ\text{C}$  20 Stunden lang gerührt, danach in 20 ml Diethylether aufgenommen und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung sowie zweimal halbesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 6:1) wurden 56 mg (36 %) Umlagerungsprodukt **4** als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von **4**:



M.p.  $93.4^\circ\text{C}$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.20.

IR (KBr):

3269s, 3160s, 3078m, 2973s, 2931s, 2874m, 1731vs, 1682vs, 1644s, 1603s, 1582m, 1489vs, 1379m, 1302m, 1274s, 1229s, 1168s, 1080m, 1026m, 993m, 909s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K):

10.90 (s, 1H, HN); 7.88-7.85 (m, 2H, HC(3)); 7.64-7.60 (m, 1H, HC(5)); 7.58-7.49 (m, 2H, HC(4)); 5.78 (ddt,  $^3J(9,10\text{cis})=17.1$ ,  $^3J(9,10\text{trans})=10.2$ ,  $^3J(9,8)=6.9$ , 1H, HC(9)); 5.09-5.05 (dm,  $^3J(10\text{cis},9)=17.4$ , 1H, HC(10cis)); 5.04-5.01 (dm,  $^3J(10\text{trans},9)=10.2$ , 1H, HC(10trans)); 3.11 (qt,  $^3J(7,11)=^3J(7,8)=6.9$ , 1H, HC(7)); 2.41 (dddd,  $^2J(8a,8b)=14.0$ ,  $^3J(8a,7) \approx ^3J(8a,9)=6.9$ ,  $^4J(8a,10\text{cis}) \approx ^4J(8a,10\text{trans})=1.3$ , 1H, HC(8a)); 2.11 (ddd,  $^2J(8b,8a)=14.0$ ,  $^3J(8b,7) \approx ^3J(8b,9)=7.0$ , 1H, HC(8b)); 1.09 (d,  $^3J(11,7)=6.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K):

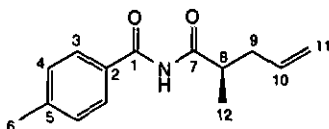
176.7 (C(6)); 166.5 (C(1)); 136.0 (C(9)); 133.7 (C(2)); 132.6 (C(5)); 128.5 (C(4)); 128.4 (C(3)); 116.8 (C(10)); 39.6 (C(7)); 37.2 (C(8)); 16.6 (C(11)).

EI-MS:

217 (13,  $M^+$ ), 175 (11), 122 (50), 105 (87), 96 (33), 79 (12), 77 (100), 69 (21), 68 (39), 67 (29), 58 (25), 53 (11), 51 (26).Anal. calc. for  $C_{13}H_{15}NO_2$  (217.27): C 71.87, H 6.96, N 6.45; found: C 71.81, H 7.03, N 6.51.2.2.4.2.(2-Methyl-pent-4-enoyl)-4-methyl-benzamid (66)

Umlagerungsprodukt 66 wurde nach AAV6 hergestellt. Hierbei wurden 1.92 g (5.57 mmol) Ketenacetal 59 in 10 ml Dccalin umgesetzt. Nach Flashchromatographie ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc Gradient von 6:1 auf 1:1) wurden 633 mg (49 %) Produkt 66 als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 66:



M.p. 90.3-91.6°C

 $R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.18.

IR (KBr):

3287s, 3198w, 3156m, 3112vs, 3074m, 3038w, 3007w, 2971m, 2932m, 2876w, 1747s, 1723vs, 1679s, 1652m, 1644m, 1612s, 1575m, 1557m, 1521s, 1490vs, 1456s, 1436m, 1415m, 1379m, 1322m, 1269s, 1228m, 1191s, 1163s, 1142s, 1119s, 1037w, 1021m, 992m, 911m, 838m.

 $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):10.81 (m, 1H, HN); 7.80-7.78 (m, 2H, HC(3)); 7.31 (d,  $^3J(4,3)=7.9$ , 2H, HC(4)); 5.77 (ddt,  $^3J(10,11cis)=17.0$ ,  $^3J(10,11trans)=10.1$ ,  $^3J(10,9)=7.0$ , 1H, HC(10)); 5.06 (ddt,  $^2J(11cis,10)=17.2$ ,  $^2J(11cis,11trans)=2.1$ ,  $^4J(11trans,9)=1.5$ , 1H, HC(11cis)); 5.02 (ddm,  $^3J(11trans,10)=10.3$ ,  $^2J(11trans,11cis)=1.0$ , 1H, HC(11trans)); 3.13 (qt,  $^3J(8,12) = ^3J(8,9)=6.8$ , 1H, HC(8)); 2.44-2.38 (m, 1H, HC(9a)); 2.14-2.07 (m, 1H, HC(9b)); 1.09 (d,  $^3J(12,8)=6.7$ , 3H,  $H_3C(12)$ ); 2.37 (s, 3H,  $H_3C(6)$ ). $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

176.8 (C(7)); 166.3 (C(1)); 143.0 (C(2)); 136.1 (C(10)); 130.8 (C(5)); 129.0 (C(4)); 128.5 (C(3)); 116.8 (C(11)); 39.6 (C(8)); 37.3 (C(9)); 21.2 (C(6)); 16.7 (C(12)).

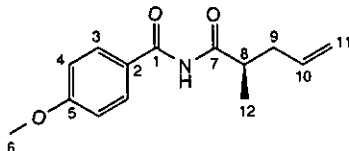
EI-MS:

231 (7,  $M^+$ ), 136 (20), 119 (94), 96 (13), 91 (36), 65 (14), 58 (28), 43 (100), 41 (21), 39 (12).Anal. calc. for  $C_{14}H_{17}NO_2$  (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.47, H 7.61, N 6.02.

2.2.4.3. (2-Methyl-pent-4-enoyl)-4-methoxy-benzamid (67)

Umlagerungsprodukt 67 wurde nach AAV6 hergestellt. Eingesetzt wurden 2.19 g (6.05 mmol) Ketenacetal 60 in 10 ml Dekalin. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc, Gradient von 5:1 auf 2:1) wurden 619 mg (41%) Umlagerungsprodukt 67 als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 67:



M.p. 122.2°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.08.

IR (KBr):

3279s, 3154m, 3083w, 3059w, 3006m, 2978m, 2933m, 2908m, 2844m, 1720vs, 1677s, 1643m, 1605vs, 1495vs, 1441s, 1379m, 1311s, 1259vs, 1233s, 1181s, 1158s, 1117s, 1071m, 1025s, 994m, 963m, 923m, 845s.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

10.75 (s, 1H, HN); 7.89 (dm, <sup>3</sup>J(3,4)=9.0, 2H, HC(3)); 7.03 (dm, <sup>3</sup>J(4,3)=9.0, 2H, HC(4)); 5.77 (ddt, <sup>3</sup>J(10,11cis)=16.9, <sup>3</sup>J(10,11trans)=10.0, <sup>3</sup>J(10,9)=6.9, 1H, HC(10)); 5.06 (ddm, <sup>3</sup>J(11cis,10)=17.1, <sup>2</sup>J(11cis,11trans)=1.6, 1H, HC(11cis)); 5.04-5.00 (m, 1H, HC(11trans)); 3.83 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(6)); 3.15 (qt, <sup>3</sup>J(8,9) = <sup>3</sup>J(8,12)=6.9, 1H, HC(8)); 2.40 (dddd, <sup>2</sup>J(9a,9b)=13.7, <sup>3</sup>J(9a,8) = <sup>3</sup>J(9a,10)=6.9, <sup>4</sup>J(9a,11cis) = <sup>4</sup>J(9a,11trans)=1.3, 1H, HC(9a)); 2.10 (dddd, <sup>2</sup>J(9b,9a)=14.1, <sup>3</sup>J(9b,8) = <sup>3</sup>J(9b,10)=7.1, <sup>4</sup>J(9b,11cis) = <sup>4</sup>J(9b,11trans)=1.1, 1H, HC(9b)); 1.09 (d, <sup>3</sup>J(12,8)=6.9, 3H, H<sub>3</sub>C(12)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

176.9 (C(7)); 165.7 (C(1)); 162.9 (C(5)); 136.1 (C(10)); 130.7 (C(3)); 125.6 (C(2)); 116.8 (C(11)); 113.8 (C(4)); 55.6 (C(6)); 39.5 (C(8)); 37.3 (C(9)); 16.7 (C(12)).

EI-MS:

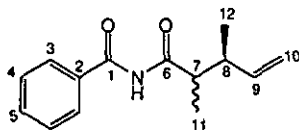
247 (9, M<sup>+</sup>), 152 (7), 136 (9), 135 (100), 107 (9), 107 (9), 96 (5), 92 (12), 77 (19), 69 (6), 64 (5).

Anal. calc. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.29): C 68.00, H 6.93, N 5.66; found: C 68.00, H 6.81, N 5.68.

2.2.4.4. (2,3-Dimethyl-pent-4-enoyl)-benzamid (68)

Umlagerungsprodukt 68 wurde nach AAV6 hergestellt. Hierbei wurden 5.16 g (14.9 mmol) Ketenacetal 58 in 40 ml Decalin während 4 Tagen auf 135°C erhitzt. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc, Gradient von 6:1 auf 2:1) wurden 445 mg (13 %) Produkt 68 als farblose Kristalle erhalten. Das Diastereoisomeren-verhältnis betrug 1:1.5 (gemessen anhand <sup>1</sup>H-NMR).

Analytische Daten von 68:



M.p. 114.2°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.18.

IR (KBr):

3454w, 3278s, 3158m, 3064m, 3030w, 2970s, 2932m, 2877m, 2772w, 1971w, 1910w, 1724vs, 1677s, 1642m, 1602m, 1583m, 1507s, 1488vs, 1420m, 1377m, 1328w, 1306m, 1271s, 1182s, 1142s, 1100m, 1075m, 1027m, 1001m, 705s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K) Hauptdiastereoisomer:

10.87 (s, 1H, HN); 7.88-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.64-7.59 (m, 1H, HC(5)); 7.54-7.49 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(4)); 5.70 (ddd,  $^3J(9,10\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(9,10\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(9,8)=8.2$ , 1H, HC(9)); 5.08-4.97 (m, 2H H<sub>2</sub>C(10)); 2.95-2.88 (m, 1H, HC(7)); 2.51-2.38 (m, 1H, HC(8)); 1.03 (d,  $^3J(12,8)=6.9$ , 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 1.01 (d,  $^3J(12,7)=7.8$ , 3H, H<sub>3</sub>C(11)).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K) Minderheitsdiastereoisomer:

10.92 (s, 1H, HN); 7.88-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.65-7.60 (m, 1H, HC(5)); 7.54-7.49 (m, 2H, HC(4)); 5.83 (ddd,  $^3J(9,10\text{cis})=17.4$ ,  $^3J(9,10\text{trans})=10.4$ ,  $^3J(9,8)=7.1$ , 1H, HC(9)); 5.08-4.97 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(10)); 3.01 (qd,  $^3J(7,11) = ^3J(7,8)=6.8$ , 1H, HC(7)); 2.51-2.38 (m, 1H, HC(8)); 1.03 (d,  $^3J(12,8)=6.9$ , 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 0.97 (d,  $^3J(11,7)=6.9$ , 3H, H<sub>3</sub>C(11)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K) 1. Diastereoisomer:

176.5 (C(6)); 166.5 (C(1)); 141.1 (C(9)); 133.7 (C(2)); 132.7 (C(5)); 128.5/128.4 (C(3,4)); 115.2 (C(10)); 44.9 (C(7)); 40.5 (C(8)); 18.3 (C(11)); 14.7 (C(12)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K) 2. Diastereoisomer:

176.2 (C(6)); 166.5 (C(1)); 142.0 (C(9)); 133.8 (C(2)); 132.7 (C(5)); 128.5/128.4 (C(3,4)); 114.2 (C(10)); 44.5 (C(7)); 39.5 (C(8)); 15.5 (C(11)); 13.2 (C(12)).

El-MS:

232 (29, [M+H]<sup>+</sup>), 231 (7, M<sup>+</sup>), 122 (32), 110 (33), 105 (91), 104 (11), 95 (21), 83 (15), 82 (25), 79 (10), 77 (100), 67 (35), 55 (35), 53 (10), 51 (21), 41 (12).

Anal. calc. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.44, H 7.68, N 6.02.

### 2.2.4.5. [(2-Cyclohex-2-enyl)-1-oxo-propyl]-benzamid (18) und N-(Cyclohex-2-enyl)-2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionamid (65)

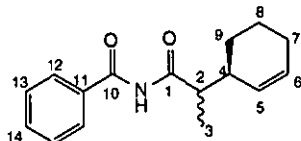
Mit dem *N,O*-Silylacetal (17) wurde die Reaktion analog AAV6 durchgeführt. Dabei wurden 2.06 g (6.49 mmol) von 17 in 20 ml Decalin bei 140°C während 6 Tagen zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Extraktion in Et<sub>2</sub>O zweimal mit 5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>\*</sup>, zweimal mit

\* nötig, um das Acylierungsprodukt zu hydrolysieren



gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  und zweimal mit halbgesättigter  $\text{NaCl}$ . Anschliessende Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/  $\text{EtOAc}$ : Start mit 10:1, langsamer Gradient auf 1:1) erbrachte 145 mg (10 %) Umlagerungsprodukt **18** als farblose Kristalle mit einem Diastereoisomerenverhältnis von 55:45 und 162 mg (11 %) Acylierungsprodukt **65** als farblose Kristalle mit einem Diastereoisomerenverhältnis von 53:47. Desweiteren wurden 334 mg (30 %) Amid **44** isoliert.

Analytische Daten von **18**:



*N*-[(2-Cyclohex-2-enyl)-1-oxo-propyl]-benzamid (**18**).

M.p. 112.9-113.5°C.

$R_f$  (Hexan/ $\text{EtOAc}$  5:1) 0.16.

IR (KBr):

3298s, 3184w, 3158m, 3067m, 3026m, 2979m, 2932s, 2878m, 2860m, 2091w, 1960w, 1901w, 1724vs, 1682s, 1650m, 1602m, 1584m, 1506s, 1486s, 1368m, 1265s, 1249s, 1190m, 1154s, 1074m, 1001w.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K, 2 Diastereoisomere):

10.89/10.87 (s, 1H, HN); 7.87-7.82 (m, 2H, HC(12)); 7.64-7.60 (m, 1H, HC(14)); 7.53-7.49 (m, 2H, HC(13)); 5.78-5.72 (m, 1H, HC(6)); 5.66 (dd,  $^3J(5a,6)=10.3$ ,  $^3J(5a,4)=2.2$ , 0.5H, HC(5a)); 5.48 (dd,  $^3J(5b,6)=10.2$ ,  $^3J(5b,4)=1.8$ , 0.5H, HC(5b)); 2.99-2.91 (m, 1H, HC(2)); 2.51-2.38/1.94-1.93/1.72-1.66/1.51-1.42/1.39-1.24 (m, 6H,  $\text{H}_2\text{C}(7,8,9)$ ); 1.08 (d,  $^3J(3,2a)=6.8$ , 1.5H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ); 1.05 (d,  $^3J(3,2b)=6.9$ , 1.5H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K, 2 Diastereoisomere):

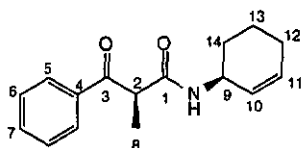
176.52/176.46 (C(1)); 166.52/166.43 (C(10)); 133.72/133.69 (C(11)); 132.65 (C(14)); 129.87/128.66/128.16 (C(5,6)); 128.49 (C(13)); 128.40 (C(12)); 44.57/44.15 (C(2)); 37.66/37.48/26.80/24.74/24.69/21.18/21.16 (C(7,8,9)); 13.71/13.48 (C(3)).

EI-MS:

257 (14,  $M^+$ ), 177 (15), 145 (13), 136 (15), 122 (78), 109 (14), 108 (87), 105 (93), 93 (31), 91 (12), 85 (51), 83 (63), 81 (29), 80 (19), 79 (84), 78 (19), 77 (100), 67 (29), 65 (12), 55 (16), 53 (15), 51 (19).

Anal. calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (257.33): C 74.68, H 7.44, N 5.44; found: C 74.34, H 7.64, N 5.17.

Analytische Daten von (**65**):



*N*-(Cyclohex-2-enyl)-2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionamid (**65**).

M.p. 144.9°C

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) 0.04; (2:1) 0.34.

1R (KBr):

3284s, 3063m, 3026m, 2990m, 2982m, 2932s, 2862m, 2839m, 2744w, 2361w, 2345w, 1983w, 1965w, 1902w, 1814w, 1688vs, 1633vs, 1597s, 1583m, 1547s, 1492m, 1449s, 1389m, 1374m, 1338s, 1313m, 1240s, 1207s, 1182m, 1162w, 1139w, 1101m, 1076m, 1056w, 1029m, 1001w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K, 2 Diastereoisomere):

8.49/8.34 (s, <sup>3</sup>J(HN,9)=8.0, 1H, HN); 7.96-7.94 (m, 2H, HC(5)); 7.64-7.59 (m, 1H, HC(7)); 7.53-7.48 (m, 2H, HC(6)); 5.85-5.76 (m, 1H, HC(11)); 5.55-5.51/5.40-5.36 (dm, <sup>3</sup>J(10,11)=10.1, 1H, HC(10)); 4.38/4.37 (q, <sup>3</sup>J(2,8)=6.8, 1H, HC(2)); 4.15-4.13 (m, 1H, HC(9)); 2.02-1.90/1.73-1.29 (m, 6H, H<sub>2</sub>C(12,13,14)); 1.26 (d, <sup>3</sup>J(8,2)=6.8, H<sub>3</sub>C(8)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K, 2 Diastereoisomere):

196.40/196.35 (C(3)); 169.68/169.61 (C(1)); 136.27/136.23 (C(4)); 133.16/133.12 (C(7)); 130.09/129.62 (C(11)); 128.66/128.58 (C(6)); 128.07 (HC(5)); 128.12/127.90 (C(10)); 48.82/48.69 (C(2)); 44.09/43.88 (C(9)); 28.81/28.59 (C(14)); 24.46/24.40 (C(12)); 19.69/19.24 (C(13)); 14.09/13.91 (C(8)).

EI-MS:

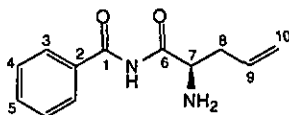
257 (1, *M*<sup>+</sup>), 145 (12), 133 (10), 105 (43), 97 (13), 96 (100), 85 (58), 83 (75), 81 (17), 79 (20), 77 (51), 69 (21), 55 (13).

Anal. calc. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257.33): C 74.68, H 7.44, N 5.44; found: C 74.65, H 7.40, N 5.30.

### 2.2.4.6. (2-Amino-pent-4-enovl)-benzamid (84)

Umlagerungsprodukt **84** wurde analog nach AAV6 hergestellt. Hierbei wurden 502 mg (1.16 mmol) Ketenacetal **79** in 5 ml Decalin während 6 Stunden auf 160°C erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung gelblich verfärbte und sich Kristalle bildeten. Anschliessend wurden 1 ml THF und 440 mg TBAF (1.2 eq) zugegeben und 5 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt auf eine SiO<sub>2</sub>-Säule aufgetragen und zunächst mit 100 ml Hexan das Dekalin eluiert. Anschliessend wurde das Produkt mit 150 ml Methanol herausgewaschen. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc/Hexan zweimal umkristallisiert, wonach 54 mg (23 %) Umlagerungsprodukt **84** als farblose Kristalle erhalten wurden.

Analytische Daten von **84** :



M.p. 175.2°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 1:4)=0.16.

IR (KBr):

3340s, 3262m, 3161s, 3068m, 2987m, 2815w, 1697s, 1680s, 1650vs, 1604m, 1578s, 1556s, 1491m, 1451m, 1434m, 1414m, 1346m, 1321m, 1306s, 1293m, 1267m, 1209w, 1185w, 1145vs, 1129w, 1079w, 1048w, 1029w, 1003w, 993w, 694s.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, 298 K):

7.95-7.92 (m, 2H, HC(3)); 7.66-7.61 (m, 1H, HC(5)); 7.58-7.53 (m, 2H, HC(4)); 5.95 (ddt, <sup>3</sup>J(9,10cis)=17.2, <sup>3</sup>J(9,10trans)=10.1, <sup>3</sup>J(9,8)=7.0, 1H, HC(9)); 5.27 (ddm, <sup>3</sup>J(10cis,9)=17.1, <sup>2</sup>J(10cis,10trans)=1.9, 1H, HC(10cis)); 5.20 (dddd, <sup>3</sup>J(10trans,9)=10.2, <sup>2</sup>J(10trans,10cis)=1.9, <sup>4</sup>J(10trans,8a) ≈ <sup>4</sup>J(10trans,8b)=1.0, 1H, HC(10trans)); 4.74-4.71 (m, 1H, HC(7)); 2.77 (dddd, <sup>2</sup>J(8a,8b)=14.3, <sup>3</sup>J(8a,9) ≈ <sup>3</sup>J(8a,7)=6.0, 1H, HC(8a)); 2.62 (dm, <sup>2</sup>J(8b,8a)=14.3, 1H, HC(8b)).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz, 298 K):

176.6 (C(6)); 170.4 (C(1)); 135.6 (C(2)); 135.2 (C(9)); 133.2 (C(5)); 129.8 (C(4)); 128.8 (C(3)); 118.9 (C(10)); 54.9 (C(7)); 37.8 (C(8)).

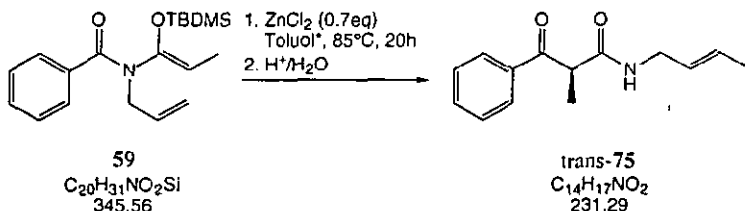
EI-MS:

(M<sup>+</sup> not detected), 106 (10), 105 (100), 77 (69).

HR-ESI-MS: 241.09474 ([M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na; calc. 241.09470).

## 2.2.5. Intramolekulare Acylierungsreaktionen

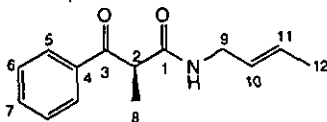
### 2.2.5.1. *N*-Crotyl-2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionamid (75)



=AAVI2

In einem 15 ml Katalysegefäß wurden 170 mg (1.24 mmol, 0.7 eq) Zinkchlorid vorgelegt. Dieses wurde im Katalysegefäß mittels eines Heissluftföhns am HV zum Schmelzen gebracht und am HV über Nacht auf 175°C getrocknet. Hierzu wurden 7 ml Toluol<sup>†</sup> und 677 mg (1.96 mmol) *N,O*-Silyliacetat 59 gegeben und die Reaktionsmischung am HV/N<sub>2</sub>(f.) durch drei Einfrier-Auftau-Zyklen evakuiert und mit Argon begast. Das Katalysegefäß wurde verschlossen und bei 85°C während 20 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und mit einem Überschuss TMEDA versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Die Mischung wurde in 75 ml EtOAc aufgenommen und nachfolgend mit 75 ml halbesättigter NaCl, zweimal 75 ml 5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zweimal 75 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub> und einmal 75 ml halbesättigter NaCl extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessende Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 2:1 und später 1:1) erbrachte 308 mg (84 %) Produkt 75 als farblose Kristalle. Das Cis/Trans-Verhältnis betrug 1:5.4.

Analytische Daten von 75:



M.p. 107.5°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

IR (KBr):

3286s, 3075m, 3014w, 2991m, 2964m, 2939m, 2874m, 1691vs, 1632vs, 1599m, 1584m, 1555s, 1493w, 1449s, 1435m, 1372m, 1361m, 1313m, 1242s, 1207s, 1185m, 965s, 953m.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K) (*trans*-Isomer):

8.36 (*dd*,  $^3J(\text{HN},9a)=4.8$ ,  $^3J(\text{HN},9b)=4.8$ , 1H, HN); 7.95 (*dd*,  $^3J(5,6)=8.4$ ,  $^3J(5,7)=1.2$ , 2H, HC(5)); 7.64-7.60 (*m*, 1H, HC(7)); 7.53-7.49 (*m*, 2H, HC(6)); 5.50 (*dqm*,  $^3J(11,10)=15.3$ ,  $^3J(11,12)=6.4$ , 1H, HC(11)); 5.31 (*dqm*,  $^3J(10,11)=15.3$ ,  $^4J(10,12)=1.5$ , 1H, HC(10)); 4.40 (*q*,  $^3J(2,8)=6.9$ , 1H, HC(2)); 3.60-3.57 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 1.59 (*ddt*,  $^3J(12,11)=6.4$ ,  $^4J(12,10)=1.5$ ,  $^5J(12,9)=1.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.27 (*d*,  $^3J(8,2)=6.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298K) (*trans*-Isomer):

196.5 (C(3)); 169.9 (C(1)); 136.2 (C(4)); 133.2 (C(7)); 128.7 (C(5)); 128.2 (C(11)); 127.7 (C(6)); 126.2 (C(10)); 48.7 (C(2)); 40.4 (C(9)); 17.5 (C(12)); 14.2 (C(8)).

EI-MS:

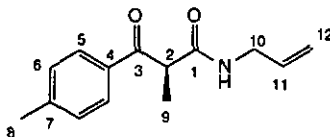
231 (8,  $M^+$ ), 133 (18), 105 (97), 77 (60), 70 (100), 55 (9).

Anal. calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.63, H 7.36, N 6.15.

### 2.2.5.2. N-Allyl-2-methyl-3-oxo-3-(4-methylphenyl)propionamid (74)

Propionamid 74 wurde AAV12 dargestellt. Ausgehend von 703 mg (2.03 mmol) Edukt 59 wurden nach Extraktion und Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 2:1 später 1:1) 285 mg (61 %) Produkt 74 als farblose Kristalle isoliert.

Analytische Daten von 74:



M.p. 123.4°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

IR (KBr):

3283s, 3068m, 2980m, 2936m, 2873m, 1907w, 1685s, 1636vs, 1610s, 1547s, 1454m, 1424m, 1373m, 1353m, 1336m, 1318m, 1291w, 1246m, 1208m, 1185m, 1031w, 996m, 953m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

8.41 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(HN,10a) = <sup>3</sup>*J*(HN,10b)=5.5, 1H, HN); 7.87 (*d*, <sup>3</sup>*J*(5,6)=8.2, 2H, HC(5)); 7.31 (*d*, <sup>3</sup>*J*(6,5)=8.1, 2H, HC(6)); 5.74 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(11,12cis)=17.2, <sup>3</sup>*J*(11,12trans)=10.3, <sup>3</sup>*J*(11,10a) = <sup>3</sup>*J*(11,10b)=5.1, 1H, HC(11)); 5.08 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(12cis,11)=17.2, <sup>2</sup>*J*(12cis,12trans) = <sup>4</sup>*J*(12cis,10a) = <sup>4</sup>*J*(12cis,10b)=1.8, 1H, HC(12cis)); 5.02 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(12trans,11)=10.3, <sup>2</sup>*J*(12cis,12trans)=1.9, <sup>4</sup>*J*(12trans,10a) = <sup>4</sup>*J*(12trans,10b)=1.6, 1H, HC(12trans)); 4.40 (*q*, <sup>3</sup>*J*(2,9)=6.9, 1H, HC(2)); 3.68 (*dddd*, <sup>2</sup>*J*(10a,10b)=16.6, <sup>3</sup>*J*(10a,HN) = <sup>3</sup>*J*(10a,11)=5.4, <sup>4</sup>*J*(10a,12cis) = <sup>4</sup>*J*(10a,12trans)=1.8, 1H, HC(10a)); 3.63 (*dddd*, <sup>2</sup>*J*(10b,10a)=16.4, <sup>3</sup>*J*(10b,HN) = <sup>3</sup>*J*(10b,11)=5.4, <sup>4</sup>*J*(10b,12cis) = <sup>4</sup>*J*(10b,12trans)=1.8, 1H, HC(10b)); 2.37 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 1.27 (*d*, <sup>3</sup>*J*(9,2)=6.9, 3H, H<sub>3</sub>C(9)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

195.9 (C(3)); 170.1 (C(1)); 143.6 (C(4)); 135.1 (C(11)); 133.7 (C(7)); 129.3 (C(5)); 128.3 (C(6)); 115.1 (C(12)); 48.5 (C(2)); 40.9 (C(10)); 21.2 (C(8)); 14.3 (C(9)).

EI-MS:

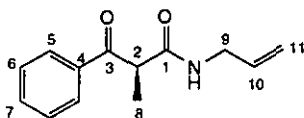
231 (1, *M*<sup>+</sup>), 148 (4), 133 (6), 120 (10), 119 (100), 91 (27), 65 (7).

Anal. calc. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29): C 72.70, H 7.41, N 6.06; found: C 72.51, H 7.52, N 6.02.

### 2.2.5.3. N-Allyl-2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionamid (71) und N-Allyl-2-methyl-3-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3-phenyl-acrylamid (72)

Acylierungsprodukt 72 und sein Hydrolyseprodukt 71 wurden AAV12 dargestellt. Bei der Extraktion wurden einmal 1M HCl, gesättigte NaHCO<sub>3</sub> und halbgesättigte NaCl verwendet. Ausgehend von 158 mg (0.48 mmol) *N,O*-Silylacetal 3 wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 3:1, später 1:1) 76 mg (53 %) Produkt 72 als ganz leicht gelbe Kristalle und 30 mg (32 %) Produkt 71 als farblose Kristalle isoliert. Dies ergibt eine Gesamtausbeute für die Acylierung von 85 %.

Analytische Daten von *N*-Allyl-2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionamid (71):



*M.p.* 108.5°C.

*R<sub>f</sub>* (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

IR (KBr):

3293s, 3064m, 2986m, 2936m, 2874m, 1906w, 1819w, 1692vs, 1632vs, 1582m, 1548s, 1447s, 1421m, 1372m, 1348s, 1315m, 1243s, 1205s, 1179m, 1093m, 998s, 956s, 946s.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

8.04-8.01 (*m*, 2H, HC(5)); 7.62-7.58 (*m*, 1H, HC(7)); 7.51-7.46 (*m*, 2H, HC(6)); 6.59 (*br*, 1H, HN); 5.78 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(10,11cis)=17.2, <sup>3</sup>*J*(10,11trans)=10.3, <sup>3</sup>*J*(10,9a) = <sup>3</sup>*J*(10,9b)=5.3, 1H, HC(10)); 5.11 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(11cis,10)=17.2, <sup>2</sup>*J*(11cis,11trans) = <sup>4</sup>*J*(11cis,9a) = <sup>3</sup>*J*(11cis,9b)=1.5, 1H, HC(12cis)); 5.09 (*dddd*, <sup>3</sup>*J*(11trans,10)=10.3, <sup>2</sup>*J*(11trans,11cis) = <sup>3</sup>*J*(11trans,9a) = <sup>3</sup>*J*(11trans,9b)=1.5, 1H, HC(12trans)); 4.42 (*q*, <sup>3</sup>*J*(2,8)=7.2, HC(2)); 3.89 (*dddd*, <sup>2</sup>*J*(9a,9b)=15.9, <sup>3</sup>*J*(9a,HN) = <sup>3</sup>*J*(9a,10)=5.6, <sup>4</sup>*J*(9a,12cis) = <sup>4</sup>*J*(9a,12trans)=1.6, 1H, HC(9a)); 3.83

(*dddd*,  $^2J(9b,9a)=15.9$ ,  $^3J(9b,HN) \approx ^3J(9b,10)=5.7$ ,  $^4J(9b,12cis) \approx ^4J(9b,12trans)=1.6$ , 1H, HC(9b)); 1.54 (*d*,  $^3J(8,2)=7.2$ , 3H, H<sub>3</sub>C(8)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

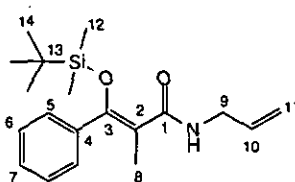
199.9 (C(3)); 169.8 (C(1)); 135.8 (C(4)); 133.9/133.7 (C(10 u. 7)); 128.9 (C(6)); 128.7 (C(5)); 116.2 (C(11)); 49.6 (C(2)); 41.9 (C(9)); 17.1 (C(8)).

EI-MS:

217 (4, *M*<sup>+</sup>), 133 (10), 105 (100), 77 (61), 58 (10), 57 (12), 56 (27), 51 (18).

Anal. calc. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217.27): C 71.87, H 6.96, N 6.45; found: C 71.73, H 6.98, N 6.31.

Analytische Daten von *N*-Allyl-2-methyl-3-(*t*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-phenyl-acrylamid (72):



M.p. 41-45°C.

*R*<sub>F</sub>(Hexan/EtOAc)=0.22.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

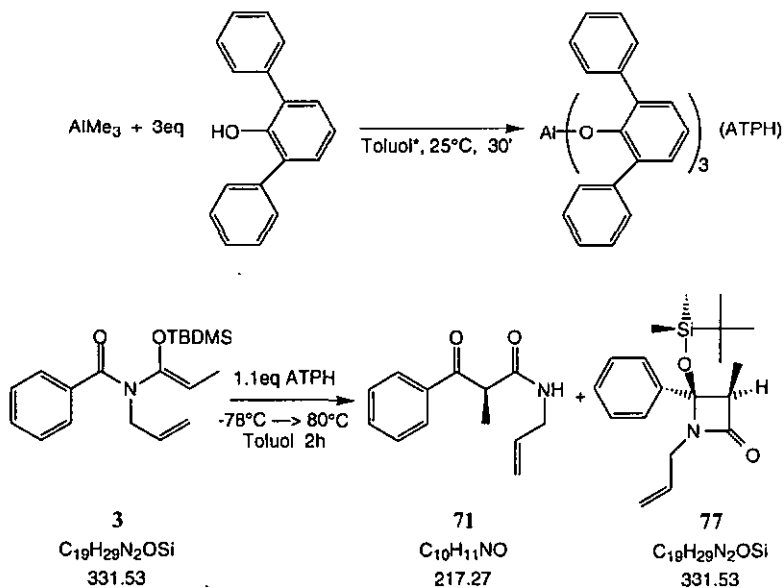
8.48 (*br.*, 1H, HN); 7.39-7.27 (*m*, 5H, HC(5,6,7)); 5.93 (*ddt*,  $^3J(10,11cis)=17.1$ ,  $^3J(10,11trans)=10.2$ ,  $^3J(10,9)=6.0$ , 1H, HC(10)); 5.24 (*ddt*,  $^3J(11cis,10)=17.1$ ,  $^2J(11cis,11trans) \approx ^4J(11cis,9)=1.6$ , 1H, HC(11cis)); 5.15 (*ddt*,  $^3J(11trans,10)=10.1$ ,  $^2J(11trans,11cis) \approx ^4J(11trans,9)=1.4$ , 1H, HC(11trans)); 4.01 (*dddd*,  $^3J(9,HN) \approx ^3J(9,10)=5.9$ ,  $^4J(9,11trans) \approx ^4J(9,11cis)=1.4$ , 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.74 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 0.88 (*s*, 9H, H<sub>3</sub>C(14)); -0.21, (*s*, 6H, H<sub>3</sub>C(12)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K):

168.1 (C(1)); 152.4 (C(3)); 137.8 (C(4)); 134.6 (C(10)); 128.9/128.0 (C(6,5)); 128.6 (C(7)); 116.5 (C(11)); 111.8 (C(2)); 42.1 (C(9)); 25.7 (C(14)); 18.2 (C(13)); 15.6 (C(8)); -4.2 (C(12)).

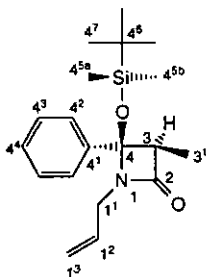
EI-MS:

332 (2, [*M*+1]<sup>+</sup>), 331 (0.5, *M*<sup>+</sup>), 275 (31), 274 (100), 232 (13), 115 (25), 105 (18), 77 (12), 75 (20), 73 (27).

2.2.5.4. 1-Allyl-4-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methyl-4-phenylazetid-2-one (77)

In einem getrockneten 2-Halskolben wurden unter Argonatmosphäre 1.63 g (6.62 mmol, 3.3 eq) 2,6-Diphenylphenol in 16 ml Toluol\* vorgelegt. Anschliessend wurden 1.1 ml einer  $\text{AlMe}_3$ -Lösung (2 M in Hexan) langsam zugetrocft und 30 Minuten nachgerührt. Danach wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 661 mg (1.99 mmol, 1.0 eq) des Ketenacetals **3** in 6 ml Toluol\* zugegeben. Nach 10 Minuten wurde während 2.5 Stunden auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlung mit EtOAc verdünnt und mit zweimal halbgesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 13:1  $\rightarrow$  6:1) wurden 95 mg (22 %) des Acylierungsprodukts **71** als weisse Kristalle und 340 mg (52 %) des Lactams **77** als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von **77**:



$n_D^{20}=1.5895$ .

$R_f$ (Hexan/EtOAc 5:1)=0.38.

IR(KBr):

3062w, 3031w, 2958m, 2931m, 2895m, 2858m, 2739w, 2710w, 1764vs, 1762vs, 1643w, 1603w, 1496w, 1473m, 1463m, 1449m, 1382m, 1361m, 1316s, 1287m, 1254s, 1191m, 1143s, 1078m, 1041s, 1028m, 1002w, 872s, 837s, 778s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.44-7.30 (m, 5H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>3</sup>,4<sup>4</sup>)); 6.02 (dddd,  $^3J(1^2,1^3\text{cis})=17.0$ ,  $^3J(1^2,1^3\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(1^2,1^1\text{a}) \approx ^3J(1^2,1^1\text{b})=6.2$ , 1H, HC(1<sup>2</sup>)); 5.22 (dddd,  $^3J(1^3\text{cis},1^2)=17.0$ ,  $^2J(1^3\text{cis},1^3\text{trans}) \approx ^4J(1^3\text{cis},1^1\text{a}) \approx ^4J(1^3\text{cis},1^1\text{b})=1.4$ , 1H, HC(1<sup>3cis</sup>)); 5.19 (dddd,  $^3J(1^3\text{trans},1^2)=10.2$ ,  $^2J(1^3\text{trans},1^3\text{cis}) \approx ^4J(1^3\text{trans},1^1\text{a}) \approx ^4J(1^3\text{trans},1^1\text{b})=1.4$ , 1H, HC(1<sup>3trans</sup>)); 3.88 (dddd,  $^2J(1^1\text{a},1^1\text{b})=15.7$ ,  $^3J(1^1\text{a},1^2)=5.9$ ,  $^4J(1^1\text{a},1^3\text{cis}) \approx ^4J(1^1\text{a},1^3\text{trans})=1.4$ , 1H, HC(1<sup>1a</sup>)); 3.73 (dddd,  $^2J(1^1\text{b},1^1\text{a})=15.7$ ,  $^3J(1^1\text{b},1^2)=6.4$ ,  $^4J(1^1\text{b},1^3\text{cis}) \approx ^4J(1^1\text{b},1^3\text{trans})=1.2$ , 1H, HC(1<sup>1b</sup>)); 3.32 (q,  $^3J(3,3^1)=7.4$ , 1H, HC(3)); 1.30 (d,  $^3J(3^1,3)=7.4$ , 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)); 0.97 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(4<sup>7</sup>)); 0.02 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>5a</sup>)); 0.003 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>5b</sup>)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

171.9 (C(2)); 141.3 (C(4<sup>1</sup>)); 132.5 (C(1<sup>2</sup>)); 128.39 (C(4<sup>3</sup>)); 128.37 (C(4<sup>4</sup>)); 126.0 (C(4<sup>2</sup>)); 118.0 (C(1<sup>3</sup>)); 90.0 (C(4)); 59.4 (C(3)); 44.5 (C(1<sup>1</sup>)); 26.0 (C(4<sup>7</sup>)); 18.8 (C(4<sup>6</sup>)); 9.8 (C(3<sup>1</sup>)); -2.75/-2.79 (C(4<sup>5b</sup> et 4<sup>5a</sup>)).

EI-MS

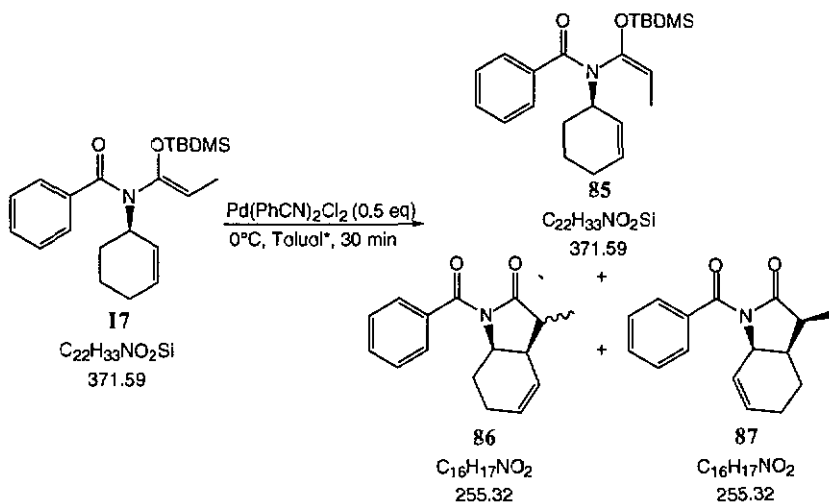
330(3, [M-1]<sup>+</sup>, 274 (11), 200(10), 117(10), 105(13), 75(22), 73(15), 43(31), 41(100).

HR-ESI-MS: 332.20420 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si; calc. 332.20403).



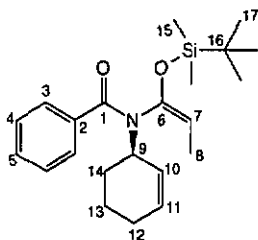
## 2.2.6. Pd(II)-Katalyse

2.2.6.1. *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-[1-[*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy-(*E*)-propenyl]-benzamid (85), 1-Benzoyl-3-methyl-1,3,3a,6,7,7a-hexahydro-indol-2-on (86) und 1-Benzoyl-3-methyl-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-indol-2-on (87)



In einem getrockneten und mit Argon gefluteten Schlenk-Gefäß wurden 1.99 g (5.36 mmol) *N,O*-Keten-acetal **17** und 20 ml Toluol\* vorgelegt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Nun wurden unter konstantem, schwachen Ar-Strom zunächst 411 mg (1.07 mmol, 0.2 eq) Bis(benzonitril)-palladium(II) chlorid zugegeben. Als sich alles gelöst hatte, wurden weitere 411 mg hinzugegeben und anschliessend weitere 205 mg. Zwischen den Zugaben wurde jeweils ca. 20 Minuten gerührt. Nach beendeter Zugabe wurde ca. 30 Minuten weitergerührt. Die Reaktionsmischung blieb unverändert gelblich. Nach beendeter Reaktion wurde mit zweimal 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zweimal gesättigter NaHCO<sub>3</sub> und einmal mit halbgesättigter NaCl-Lösung in EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Flashchromatographie (Hexan / EtOAc 15:1 → 5:1) konnten 739 mg (37 %) des Isomerisationsprodukts **85**, 622 mg (45 %) des *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-propionyl benzamids **55** und 147 mg (11 %) des Zyklisierungsprodukts **86** isoliert werden. Das Zyklisierungsprodukt **87** wurde in diesem Versuch nicht isoliert. Bei einem weiteren Versuch, ausgehend von 4.55 g *N,O*-Keten-acetal, konnte das zweite Diastereoisomer von **87** nach insgesamt 5 Flashchromatographie-Kolonnen zu 248 mg (8 %) isoliert werden.

Analytische Daten von *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-[1-[*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy-(*E*)-propenyl]-benzamid (**85**):



Rotamerenverhältnis R2:R1 = 1.4:1.0 (bestimmt anhand  $^1\text{H-NMR}$ ).

M.p. 53.0-54.9°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.20.

IR (KBr):

3062w, 3029w, 2931s, 2859s, 2711w, 1959w, 1899w, 1813w, 1670s, 1648vs, 1602w, 1581w, 1492m, 1472m, 1463m, 1448s, 1397m, 1372s, 1355s, 1296vs, 1255s, 1215s, 1142s, 1131s, 1111m, 1073w, 1056w, 1028w, 1006w, 840vs, 759s, 701s, 689s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (Hauptrotamer):

7.61-7.59 (m, 2H, HC(3)); 7.38-7.34 (m, 1H, HC(5)); 7.31-7.27 (m, 2H, HC(4)); 5.85-5.70 (m, 1H, HC(10)); 5.57-5.54 (m, 1H, HC(11)); 5.04 (br, 1H, HC(9)); 4.21 (q,  $^3J(7,8)=6.5$ , 1H, HC(7)); 2.14-1.65 (m, 6H,  $\text{H}_2\text{C}(14,13,12)$ ); 1.26 (d,  $^3J(8,7)=6.9$ , 1H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 0.961 (s, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 0.07\* (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}(15)$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (Minderheitsrotamer):

7.61-7.59 (m, 2H, HC(3)); 7.38-7.34 (m, 1H, HC(5)); 7.31-7.27 (m, 2H, HC(4)); 5.85-5.70 (m, 2H, HC(10 u. 11)); 5.20 (br, 1H, HC(9)); 4.20 (q,  $^3J(7,8)=6.5$ , 1H, HC(7)); 2.14-1.65 (m, 6H,  $\text{H}_2\text{C}(14,13,12)$ ); 1.24\*\* (d,  $^3J(8,7)=7.9$ , 1H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ); 0.957 (s, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 0.15\* (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15)$ ); 0.14\* (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15')$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (beide Rotamere):

170.9/170.7 (C(1)); 144.8/144.4 (C(6)); 137.4/137.3 (C(2)); 130.3 (C(10)); 129.8 (C(5)); 127.6/126.6 (C(11)); 127.3 (C(4)); 127.0 (C(3)); 100.2/100.0 (C(7)); 51.9/51.8 (C(9)); 28.1/26.0 (C(14)); 25.7/25.6 (C(17)); 24.8/24.5 (C(12)); 21.7/21.4 (C(13)); 18.1/18.0 (C(16)); 12.4/12.2 (C(8)); -4.95/-4.97/-5.0/-5.1 (C(15)).

EI-MS:

371 (1,  $M^+$ ), 235 (12), 234 (52), 233 (21), 183 (30), 179 (12), 178 (59), 135 (11), 105 (100), 81 (26), 79 (25), 77 (47), 75 (40), 73 (46).

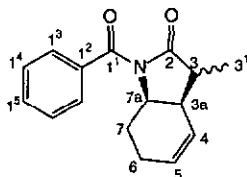
Anal. calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$  (371.59): C 71.11, H 8.59, N 3.77, found: C 70.76, H 9.01, N 3.96.

HR-ESI-MS: 394.21741 ( $[M+\text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiNa}$ ; calc. 394.21727).

\* Zuordnung temativ

\*\* Die gemessene Kopplungskonstante ist nicht im Einklang mit derjenigen bestimmt bei HC(7) (Rotationsverbreiterung? mangelnde Auflösung?).

Analytische Daten von 1-Benzoyl-3-methyl-1,3,3a,6,7,7a-hexahydro-indol-2-on (86):\*



M.p. 84.5°C

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.22.

IR (KBr):

3092w, 3061w, 3026m, 2967m, 2947m, 2935m, 2917m, 2889m, 2859m, 2832w, 1960w, 1896w, 1741vs, 1667vs, 1603m, 1583w, 1527w, 1492w, 1447m, 1425m, 1392m, 1376m, 1333vs, 1306vs, 1225m, 1209s, 1195s, 1155s, 1104m, 1090m, 1081m, 1067m, 1029m, 1012m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.69-7.47 (m, 3H, HC(1<sup>3</sup>,1<sup>5</sup>)); 7.44-7.37 (m, 2H, HC(1<sup>4</sup>)); 5.91 (dddd, <sup>3</sup>J(5,4)=10.0, <sup>3</sup>J(5,6) = <sup>3</sup>J(5,6')=3.4, <sup>4</sup>J(5,3a)=0.9, 1H, HC(5)); 5.77 (dddd, <sup>3</sup>J(4,5)=10.1, <sup>3</sup>J(4,3a) ≈ <sup>4</sup>J(4,6) ≈ <sup>4</sup>J(4,6') = <sup>5</sup>J(4,7)=1.9, 1H, HC(4)); 4.54 (ddd, <sup>3</sup>J(7a,7)=11.1, <sup>3</sup>J(7a,7')=7.0, <sup>3</sup>J(7a,3a)=4.3, 1H, HC(7a)); 2.54-2.44 (m, 2H, HC(3,3a)); 2.33 (dddd, <sup>2</sup>J(7,7')=12.5, <sup>3</sup>J(7,6) ≈ <sup>3</sup>J(7,6') ≈ <sup>3</sup>J(7,7a)=4.2, 1H, HC(7)); 2.15-2.00 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(6)); 1.64 (dddd, <sup>2</sup>J(7',7)=12.5, <sup>3</sup>J(7',7a)=11.2, <sup>3</sup>J(7',6) / <sup>3</sup>J(7',6')=8.9/7.0, 1H, HC(7')); 1.24 (d, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3)=6.6, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

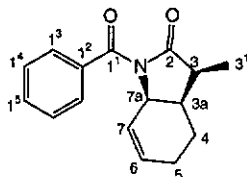
176.3 (C(2)); 170.3 (C(1<sup>1</sup>)); 135.1 (C(1<sup>2</sup>)); 131.5 (C(1<sup>5</sup>)); 128.6 (C(5)); 128.3 (C(1<sup>3</sup>)); 127.7 (C(1<sup>4</sup>)); 125.6 (C(4)); 54.3 (C(7a)); 44.2 (C(3)); 39.8 (C(3a)); 24.2 (C(7)); 23.1 (C(6)); 13.6 (C(3<sup>1</sup>)).

El-MS:

255 (31, M<sup>+</sup>), 106 (12), 105 (100), 85 (23), 83 (32), 79 (11), 77 (55).

Anal. calc. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (255.31): C 75.27, H 6.71, N 5.49; found: C 75.06, H 6.78, N 5.15.

Analytische Daten von 1-Benzoyl-3-methyl-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-indol-2-on (87):



M.p. 147.4°C

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

\* Die Konfiguration der Methylgruppe an der Position 3<sup>1</sup> konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Es wurde aber nur ein Isomer und kein Diastereoisomerenmisch isoliert.

## IR (KBr):

3059w, 3044w, 2979w, 2943m, 2916m, 2892m, 2863w, 2851m, 2840w, 1968w, 1923w, 1903w, 1737vs, 1674vs, 1599m, 1582m, 1488w, 1461w, 1447s, 1429m, 1392m, 1376m, 1349m, 1331s, 1313s, 1291vs, 1280vs, 1233s, 1210s, 1196s, 1173s, 1159m, 1143s, 1110m, 1076m, 1065m, 1053m, 1044m, 1028m, 1020m, 1002m.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.66-7.63 (*m*, 2H, HC( $1^3$ )); 7.54-7.50 (*m*, 1H, HC( $1^5$ )); 7.45-7.38 (*m*, 2H, HC( $1^4$ )); 6.26 (*dddd*,  $^2J(7,6)=10.0$ ,  $^3J(7,7a)=4.2$ ,  $^4J(7,5)=2.8$ ,  $^4J(7,5')=1.4$ , 1H, HC(7)); 6.07 (*ddm*,  $^2J(6,7)=10.0$ ,  $^3J(6,5)=4.9$ , 1H, HC(6)); 4.52 (*ddm*,  $^3J(7a,7) \approx ^3J(7a,3a)=4.3$ , 1H, HC(7a)); 2.78 (*qd*,  $^3J(3,3^1)=^2J(3,3a)=7.3$ , 1H, HC(3)); 2.42 (*dddd*,  $^3J(3a,4')=13.4$ ,  $^3J(3a,3)=7.6$ ,  $^3J(3a,4)=5.7$ ,  $^3J(3a,7a)=4.1$ , 1H, HC(3a)); 2.23 (*dttm*,  $^2J(5,5')=18.3$ ,  $^3J(5,4') \approx ^3J(5,6)=5.3$ , 1H, HC(5)); 2.09 (*dddd*,  $^2J(5',5)=18.2$ ,  $^3J(5',4)=11.8$ ,  $^3J(5',6) \approx ^3J(5',4') \approx ^4J(5',7)=2.1$ , 1H, HC(5')); 1.83-1.80 (*dm*,  $^2J(4,4')=13.1$ , 1H, HC(4)); 1.32 (*ddd*,  $^2J(4',4) \approx ^3J(4',3a)=13.3$ ,  $^3J(4',5')=11.8$ ,  $^3J(4',5)=5.1$ , 1H, HC(4')); 1.19 (*d*,  $^3J(3^1,1)=6.9$ ,  $\text{H}_3\text{C}(3^1)$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

176.6 (C(2)); 171.5 (C( $1^1$ )); 134.9 (C( $1^2$ )); 133.2 (C(6)); 132.3 (C( $1^5$ )); 129.6 (C( $1^3$ )); 127.8 (C( $1^4$ )); 122.9 (C(7)); 53.5 (C(7a)); 42.2 (C(3)); 34.6 (C(3a)); 24.3 (C(5)); 20.0 (C(4)); 9.2 (C( $3^1$ )).

## EI-MS:

256 (16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 255 (23,  $\text{M}^+$ ), 150 (73), 107 (10), 105 (100), 79 (10), 77 (65).

Anal. calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (255.31): C 75.27, H 6.71, N 5.49; found: C 75.22, H 6.71, N 5.49.

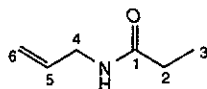
## 2.3. Aza-Claisen Umlagerungen der *N,S*-Benzoyl-ketenacetale

### 2.3.1. Darstellung der Propanamide

#### 2.3.1.1. *N*-Allyl-propanamid (**88**):

**88** wurde analog der AAV1 dargestellt. Ausgehend von 63 ml (67 g ( $72 \cdot 10^1$  mmol)) Propionylchlorid und 54 ml (41 g,  $72 \cdot 10^1$  mmol) Allylamin wurden nach Kugelrohrdestillation ( $75^\circ\text{C}$ ,  $7 \cdot 10^{-2}$  mbar) 66 g (81%) Produkt **88** als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von **88**:



B.p.  $75^\circ\text{C}$  ( $7 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$R_f$  (Hexan/EtOAc 1:2)=0.24.

IR (KBr):

3294s, 3081m, 2981m, 2940m, 1652vs, 1548s, 1464m, 1426m, 1375m, 1237m, 1148w, 1107w, 1072w, 1049w.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

7.92 (*br*, 1H, HN); 5.80 (*ddtm*,  $^3J(5,6\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(5,6\text{trans})=10.2$ ,  $^3J(5,4)=5.2$ , 1H, HC(5)); 5.12 (*dm*,  $^3J(6\text{cis},5)=17.1$ , 1H, HC(6cis)); 5.05 (*dm*,  $^3J(6\text{trans},5)=11.0$ , 1H, HC(6trans)); 3.69 (*ddd*,  $^3J(4,5)=^3J(4,\text{HN})=5.5$ ,  $^4J(4,6\text{trans})=^4J(4,6\text{cis})=1.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 2.12 (*q*,  $^3J(2,3)=7.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.20 (*t*,  $^3J(3,2)=7.6$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

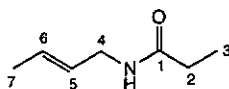
172.7 (C(1)); 135.6 (C(5)); 114.8 (C(6)); 40.8 (C(4)); 28.4 (C(2)); 10.0 (C(3)).

EI-MS:

113 (3,  $M^+$ ), 84 (6), 44 (7), 43 (100), 42 (11), 41 (18).

#### 2.3.1.2. *N*-But-2-enyl-propanamid (**89**):

Produkt **89** wurde nach der AAV2 hergestellt. Ausgehend von 8.9 g (53 mmol) Propionsäureamid und 7.5 ml (9.7 g, 63 mmol, 1.2 eq) *trans*-Crotylbromid wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) und Kugelrohrdestillation ( $80^\circ\text{C}$ ,  $8 \cdot 10^{-2}$  mbar) 4.2 g (63 %) Produkt **89** als farbloses Öl erhalten. Das Isomerenverhältnis *trans*:*cis* betrug 4.4:1 (bestimmt anhand der Integrale im  $^1\text{H-NMR}$ ).



Analytische Daten von **89**:

B.p. 80°C (8·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20}$  = 1.4621.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 1:2) = 0.28.

IR (KBr):

3290s, 3075w, 3027w, 2973m, 2939m, 2919m, 2882w, 2858w, 1647vs, 1548s, 1464m, 1453m, 1431m, 1376w, 1352w, 1269w, 1236m, 1133w, 1107w, 1069w, 1037w, 1017w, 965m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) *trans*-Isomer:

7.81 (s, 1H, HN); 5.56-5.47 (m, 1H, HC(6)); 5.43-5.33 (m, 1H, HC(5)); 3.59 (ddm, <sup>3</sup>J(4,5) = <sup>3</sup>J(4,HN) = 5.7, 2H, H<sub>2</sub>C(4)); 2.06 (q, <sup>3</sup>J(2,3) = 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 1.62 (ddt, <sup>3</sup>J(7,6) = 6.3, <sup>4</sup>J(7,5) = <sup>5</sup>J(7,4) = 1.4, 3H, H<sub>3</sub>C(7)); 0.98 (t, <sup>3</sup>J(3,2) = 7.6, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

*cis*-Isomer:

3.70-3-67 (m, 1H, HC(5)); 2.05 (q, <sup>3</sup>J(2,3) = 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) *trans*-Isomer:

172.5 (C(1)); 128.4 (C(6)); 126.0 (C(5)); 40.3 (C(4)); 28.5 (C(2)); 17.5 (C(7)); 10.0 (C(3)).

*cis*-Isomer:

172.6 (C(1)); 127.8 (C(6)); 125.6 (C(5)).

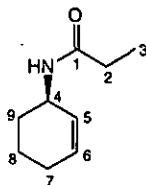
EI-MS:

127 (18, M<sup>+</sup>), 98 (30), 86 (63), 84 (100), 71 (45), 70 (40), 57 (20), 50 (46), 48 (26), 42 (18), 40 (23).

### 2.3.1.3. N-Cyclohex-2-enyl-propanamid (90)

Produkt 90 wurde ähnlich zur AAV2 dargestellt. Allerdings wurde als basisches Milieu eine Mischung aus NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Tetrabutylammonium hydrogensulfat in Toluol gewählt. Ausgehend von 7.6 ml (9.7g, 60 mmol) Cyclohexenylbromid und 4.9 ml (3.4 g, 50 mmol) Propionsäurechlorid wurden nach Flaschchromatographie (Hexan/EtOAc 5:1 → 1:1) 3.4 g (44 %) Produkt 90 als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 90:



M.p. 81.9°C

$R_f$  (Hexan/EtOAc 1:2) = 0.28.

IR (KBr):

3296s, 3063w, 3027m, 2976m, 2940s, 2864m, 2837m, 1640vs, 1548s, 1461m, 1427m, 1372m, 1299m, 1256m, 1237m, 1170w, 1140w, 1111m, 1058w, 1014w, 726w, 679w.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

7.77 (*d*,  $^3J(\text{HN},4)=3.8$ , 1H, HN); 5.78-5.73 (*m*, 1H, HC(6)); 5.52-5.47 (*m*, 1H, HC(5)); 4.26-4.20 (*m*, 1H, HC(4)); 2.05 (*q*,  $^3J(2,3)=7.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.97-1.90 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 1.77-1.65 (*m*, 1H, HC(9a)); 1.74-1.62 (*m*, 1H, HC(8a)); 1.56-1.47 (*m*, 1H, HC(8b)); 1.46-1.35 (*m*, 1H, HC(9b)); 0.97 (*t*,  $^3J(3,2)=7.6$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{H-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298K):

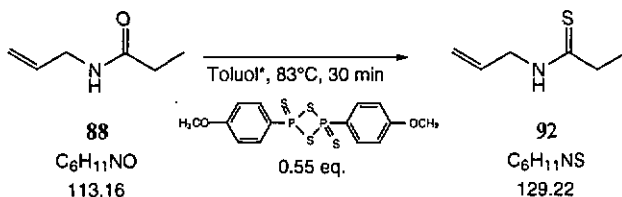
172.2 (C(1)); 129.2 (C(6)); 129.0 (C(5)); 43.9 (C(4)); 29.1 (C(9)); 28.5 (C(2)); 24.5 (C(7)); 19.8 (C(8)); 10.1 (C(3)).

EI-MS:

153 (14,  $M^+$ ), 97 (36), 96 (33), 82 (31), 81 (20), 80 (16), 79 (30), 74 (22), 69 (100), 57 (25).

### 2.3.2. Darstellung der Thiopropanamide

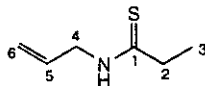
#### 2.3.2.1. *N*-Allyl-thiopropanamid (92)



= AAV6

In einem 250 ml 3-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 20.1 g (49.7 mmol, 0.55 eq) Lawesson-Reagens in 160 ml Toluol\* vorgelegt und mit 10.2 g (90.2 mmol) *N*-Allyl-propionamid **88** versetzt. Die Reaktionsmischung wurde während 30 Minuten auf 83°C erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung direkt auf eine  $\text{SiO}_2$ -Säule aufgetragen und mit Hexan/EtOAc 5:1 eluiert. Anschliessende Kugelrohrdestillation (104°C,  $6 \cdot 10^{-2}$  mbar) ergab 8.3 g (71 %) Produkt **92** als farbloses Öl.

Analytische Daten von **92**:



B.p. 90.0°C ( $6 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

$n_D^{20} = 1.5585$ .

IR (KBr):

3233s, 3043m, 2979s, 2934s, 2875m, 2716w, 1644m, 1620w, 1533vs, 1443s, 1402vs, 1346m, 1313s, 1291m, 1265m, 1241m, 1175s, 1122m, 1093m, 1028m, 940s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K):

10.05 (*br*, 1H, HN); 5.87 (*dddd*,  $^3J(5,6\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(5,6\text{trans})=10.1$ ,  $^3J(5,4)=5.5$ ,  $^4J(5,\text{HN})=0.5$ , 1H, HC(5)); 5.26-5.11 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(6)$ ); 4.18 (*br*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 2.58 (*q*,  $^3J(2,3)=7.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.18 (*t*,  $^3J(3,2)=7.5$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K):

204.2 (C(1)); 131.6 (C(5)); 115.4 (C(6)); 46.1 (C(4)); 36.8 (C(2)); 12.7 (C(3)).

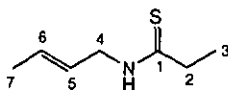
El-MS:

129 (20,  $M^+$ ), 114 (100), 73 (16), 56 (19), 45 (13), 41 (22), 39 (16).

### 2.3.2.2. N-But-2-enyl-thiopropamid (93)

Thiopropamid 93 wurde nach AAV6 hergestellt. Ausgehend von 9.07 g (71.3 mmol) Propanamid 89 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 5:1) und Kugelrohrdestillation (100°C,  $6 \cdot 10^{-2}$  mbar) 7.0 g (68 %) Produkt 93 als farbloses Öl erhalten. Das *cis/trans*-Diastereoisomerenverhältnis betrug 1:7.5 (gemessen anhand der Integrale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).

Analytische Daten von 93:



B.p. 100°C ( $6 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$n_D^{20} = 1.5480$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

IR (KBr):

3233s, 3032m, 2973s, 2936s, 2918s, 2876m, 2856m, 2730w, 1673w, 1532vs, 1442vs, 1407vs, 1377m, 1339s, 1312s, 1287m, 1241m, 1171s, 1117w, 1096m, 1065m, 1047m, 965s, 949vs.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K) (*trans*-Isomer):

9.97 (*s*, 1H, HN); 5.69-5.58 (*m*, 1H, HC(6)); 5.55-5.44 (*m*, 1H, HC(5)); 4.08-4.05 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 2.53 (*q*,  $^3J(2,3)=7.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.67-1.64 (*m*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(7)$ ); 1.15 (*t*,  $^3J(3,2)=7.5$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K): (*trans*-Isomer):

205.0 (C(1)); 128.2 (C(6)); 125.7 (C(5)); 47.1 (C(4)); 38.1 (C(2)); 17.6 (C(7)); 14.0 (C(3)).

El-MS:

144 (12,  $[M+H]^+$ ), 143 (6,  $M^+$ ), 114 (100), 73 (27), 70 (17), 56 (14), 55 (22), 40 (14).

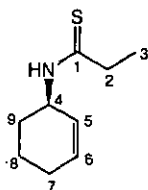
Anal. calc. for  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOS}$  (143.25): C 58.69, H 9.15, N 9.78, S 22.38; found: C 58.70, H 9.41, N 9.72, S 22.69.



2.3.2.3. N-Cyclohex-2-enyl-N-thiopropanamid (94)

Thiopropanamid 94 wurde nach AAV6 hergestellt. Ausgehend von 3.44 g (22.5 mmol) Propanamid 90 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) und Kugelrohrdestillation (135°C,  $8 \cdot 10^{-2}$  mbar) 2.32 g (61 %) Produkt 94 als farblose Kristalle erhalten.

Analytische Daten von 94:



M.p. 44.0°C.

B.p. 135°C ( $8 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.28.

IR (KBr):

3186s, 3026s, 2971m, 2931cs, 2861m, 2836m, 1651w, 1534vs, 1443s, 1413vs, 1369m, 1315m, 1245m, 1221m, 1207m, 1172m, 1135w, 1089m, 1056m, 1043m, 1007w, 667s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

9.90 (*d*,  $^3J(\text{HN},4)=5.1$ , 1H, HN); 5.90-5.85 (*m*, 1H, HC(6)); 5.59 (*ddm*,  $^3J(5,6)=10.0$ ,  $^4J(5,4)=2.4$ , 1H, HC(5)); 4.94-4.88 (*m*, 1H, HC(4)); 2.52 (*q*,  $^3J(2,3)=7.5$ , 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.05-1.93 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(7)); 1.90-1.82 (*m*, 1H, HC(9a)); 1.74-1.64 (*m*, 1H, HC(8a)); 1.60-1.49 (*m*, 2H, HC(8a u. 9b)); 1.14 (*t*,  $^3J(3,2)=7.5$ , 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

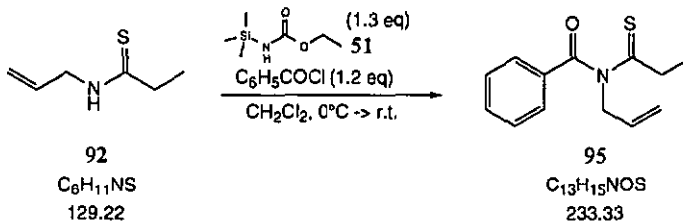
204.5 (C(1)); 130.5 (C(6)); 126.7 (C(5)); 50.3 (C(4)); 38.1 (C(2)); 27.2 (C(9)); 24.5 (C(7)); 19.8 (C(8)); 14.2 (C(3)).

EI-MS:

169 (31,  $M^+$ ), 90 (100), 81(28), 80 (31), 79 (39), 77(16), 73 (26), 58 (47).

### 2.3.3. Darstellung der Thioimide

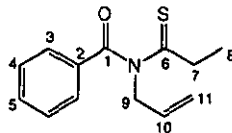
#### 2.3.3.1. *N*-Allyl-*N*-thiopropionyl-benzamid (95)



=AAV7

8.32 g (64.3 mmol) Thiopropanamid 92 wurden in einem getrockneten 500 ml 2-Halskolben unter Stickstoffatmosphäre in 190 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit einem Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 13.5 g (83.7 mmol, 1.3 eq) TMS-urethan 51 und 8.95 ml (10.9 g, 77.2 mmol, 1.2 eq) Benzoylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Hierbei verfärbte sie sich stark gelblich. Anschliessend wurden 190 ml Toluol zugegeben und das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer abgedampft. Danach wurde die Mischung während 8 Stunden auf  $-22^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die hierbei gebildeten Kristalle wurden schnell abfiltriert und mit kaltem Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und nach anschliessender Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) wurden 12.6 g (84 %) Thiopropionyl-benzamid 95 als gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 95:

B.p.  $115^\circ\text{C}$  ( $8 \cdot 10^{-2}$  mbar) $R_f$  (Hexan/EtOAc 1:1)=0.64. $n_D^{20} = 1.5969$ .UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_1=230$  nm (8433),  $\lambda_2=240$  nm (8464).

IR (KBr):

3083w, 3065w, 2978m, 2935w, 2875w, 1788w, 1704vs, 1641w, 1598m, 1581w, 1489w, 1449s, 1432s, 1371s, 1334s, 1282s, 1210vs, 1177s, 1144m, 1057s, 1026m, 1001m, 941s, 694s.

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):7.78-7.75 (m, 2H, HC(3)); 7.65-7.60 (m, 1H, HC(5)); 7.52-7.47 (m, 2H, HC(4)); 5.94 (ddt,  $^3J(10,11\text{cis})=17.7$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=9.8$ ,  $^3J(10,9)=6.0$ , 1H, HC(10)); 5.24-5.14 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(11)$ ); 4.82 (ddd,  $^3J(9,10)=6.0$ ,  $^4J(9,11\text{cis})=^4J(9,11\text{trans})=1.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 2.70 (q,  $^3J(7,8)=7.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 1.22 (t,  $^3J(8,7)=7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

213.3 (C(6)); 173.9 (C(1)); 134.0 (C(5)); 133.7 (C(2)); 130.9 (C(10)); 129.6 (C(3)); 129.1 (C(4)); 119.3 (C(11)); 54.7 (C(9)); 39.9 (C(7)); 14.7 (C(8)).

EI-MS:

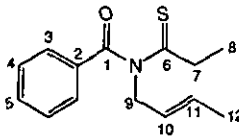
233 (9,  $M^+$ ), 232 (45), 105 (85), 96 (10), 77 (100), 56 (12), 51 (21), 41 (23).

Anal. calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}$  (233.33): C 66.92, H 6.48, N 6.00, S 13.74; found: C 66.98, H 6.50, N 5.99, S 13.53.

### 2.3.3.2. N-But-2-enyl-thiopropionyl-benzamid (97)

Das Thiopropionyl-benzamid **97** wurde nach AAV7 hergestellt. Ausgehend von 6.96 g (48.6 mmol) Thiopropanamid **93** wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 50:1  $\rightarrow$  10:1) 7.64 g (64 %) Produkt **97** als gelbes Öl erhalten. Das cis/trans Diastereoisomerenverhältnis betrug 1:7.4 (gemessen anhand der Integrale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum).

Analytische Daten von **97**:



$n_D^{20} = 1.5911$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) 0.34.

UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 252 \text{ nm}$  (12206).

IR (KBr):

3061 $w$ , 3029 $w$ , 2973 $m$ , 2936 $m$ , 2917 $m$ , 2876 $w$ , 2855 $w$ , 1074 $vs$ , 1598 $m$ , 1582 $w$ , 1498 $w$ , 1449 $s$ , 1435 $s$ , 1374 $vs$ , 1342 $vs$ , 1292 $s$ , 1275 $s$ , 1233 $s$ , 1202 $cs$ , 1177 $s$ , 1133 $w$ , 1071 $s$ , 1054 $s$ , 1026 $m$ , 1001 $w$ , 960 $s$ , 720 $s$ , 693 $s$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K) *trans*-Isomer

7.79-7.74 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.64-7.60 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.52-7.47 ( $m$ , 2H, HC(4)); 5.66-5.54 ( $m$ , 2H, HC(10 u. 11)); 4.75-4.74 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 2.68 ( $q$ ,  $^3J(7,8)=7.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 1.62 ( $dm$ ,  $^3J(12,11)=4.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.21 ( $t$ ,  $^3J(8,7)=7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K) *cis*-Isomer:

7.79-7.74 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.64-7.60 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.52-7.47 ( $m$ , 2H, HC(4)); 5.66-5.54 ( $m$ , 2H, HC(10 u. 11)); 4.89-4.87 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 2.69 ( $q$ ,  $^3J(7,8)=7.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 1.51-1.49 ( $m$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.22 ( $t$ ,  $^3J(8,7)=7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K) beide Isomere:

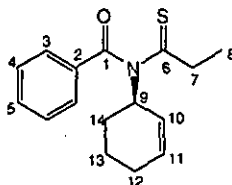
216.6 (C(6)); 174.1 (C(1)); 133.9 (C(5)); 133.9 (C(2)); 131.5/123.5 (C(10/11)); 129.6 (C(3)); 129.1 (C(4)); 54.3 (C(9)); 39.8 (C(7)); 17.7 (C(12)); 14.6 (C(8)).

EI-MS:

248 (26,  $[M+1]^+$ ), 247 (14,  $M^+$ ), 218 (28), 142 (43), 110 (13), 105 (79), 87 (31), 78 (10), 77 (100), 73 (18), 70 (93), 56 (15), 55(27).Anal. calc for  $C_{14}H_{17}NOS$  (247.36): C 67.98, H 6.93, N 5.66, S 12.96; found: C 68.01, H 6.87, N 5.65, S 13.09.2.3.3.3 N-Cyclohex-2-enyl-N-thiopropionyl-benzamid (98)

Das Thiopropionyl-benzamid 98 wurde nach AAV7 hergestellt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt war, wurde direkt am Rotationsverdampfer bei 48°C Wasserbadtemperatur das Lösungsmittel abgedampft. Hierbei trat die Farbveränderung von farblos nach gelb auf. Die Reaktionsmischung wurde während 2 Stunden am Rotationsverdampfer belassen. Ausgehend von 100 mg (593  $\mu$ mol) 94 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1  $\rightarrow$  6:1) 80 mg (49 %) Produkt 98 als gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 98:

 $n_D^{20} = 1.6051$ . $R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.34.UV/VIS ( $CH_2Cl_2$ ):  $\lambda_1=254$  nm (13764),  $\lambda_2=268$  nm (13958).

IR(KBr):

3062 $w$ , 3028 $w$ , 2973 $w$ , 2936 $m$ , 2874 $w$ , 2835 $w$ , 2657 $w$ , 2443 $w$ , 2337 $w$ , 1974 $w$ , 1915 $w$ , 1820 $w$ , 1708 $vs$ , 1669 $w$ , 1596 $m$ , 1581 $w$ , 1510 $w$ , 1450 $s$ , 1384 $vs$ , 1310 $m$ , 1298 $m$ , 1257 $s$ , 1229 $vs$ , 1197 $m$ , 1176 $s$ , 1138 $w$ , 1075 $m$ , 1042 $m$ , 1025 $m$ , 1001 $m$ , 694 $s$ , 663 $s$ . $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):7.89-7.87 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.66-7.62 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.52-7.46 ( $m$ , 2H, HC(4)); 5.98-5.93 ( $m$ , 1H, HC(9)); 5.85-5.80 ( $m$ , 1H, HC(11)); 5.58 ( $dm$ ,  $^3J(10,11)=10.2$ , 1H, HC(10)); 2.55 ( $q$ ,  $^3J(7,8)=7.3$ , 2H,  $H_2C(7)$ ); 2.19-2.11 ( $m$ , 1H, HC(14a)); 2.06-1.95 ( $m$ , 2H,  $H_2C(12)$ ); 1.94-1.78 ( $m$ , 2H, HC(14b u. 13a)); 1.69-1.58 ( $m$ , 1H, HC(13b)); 1.20 ( $t$ ,  $^3J(8,7)=7.3$ , 3H,  $H_3C(8)$ ). $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):

208.3 (C(6)); 174.1 (C(7)); 134.5 (C(5)); 134.3 (C(2)); 132.0 (C(11)); 130.2 (C(3)); 129.2 (C(4)); 125.2 (C(10)); 51.0 (C(9)); 39.4 (C(7)); 26.9 (C(14)); 24.5 (C(12)); 20.8 (C(13)); 14.5 (C(8)).

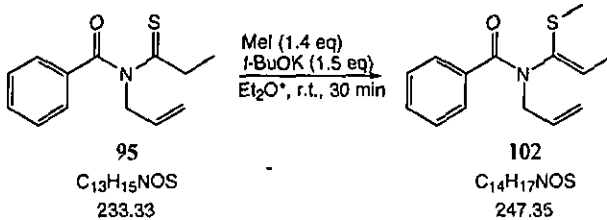
EI-MS:

274 (19,  $[M+1]^+$ ), 273 (52,  $M^+$ ), 272 (20), 194 (11), 192 (12), 169 (18), 168 (99), 136 (18), 135 (31), 113 (49), 106 (13), 105 (99.8), 97 (12), 96 (100), 86 (10), 84 (13), 81 (86), 80 (27), 79 (84), 78 (14), 77 (99), 73 (28), 53 (17), 51 (38), 50 (11), 46 (10), 45 (10), 42 (16), 40 (13).

HR-Cl-MS (isobutane): 274.12598 ( $M^+$ ,  $C_{16}H_{19}NOS$ ; calc. 274.12603).

### 2.3.4. Darstellung der *N,S*-Ketenacetale

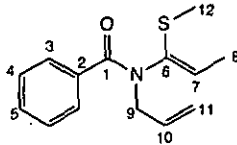
#### 2.3.4.1. *N*-Allyl-*N*-(1-methylsulfonyl-propenyl)-benzamid (102)



=AAV8

In einem getrockneten 100 ml 3-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.05 g (4.45 mmol) Thioimid 95 vorgelegt und mit 11 ml Diethylether<sup>a</sup> versetzt. Anschliessend wurden 390  $\mu\text{l}$  (890 mg, 6.27 mmol, 1.4 eq) Methyljodid zugegeben. Unter kräftigem Rühren und leichtem  $\text{N}_2$ -Strom wurden 754 mg (6.68 mmol) *t*-BuOK zugeführt, wobei es eine kräftige Gasentwicklung gab und sich die Reaktionsmischung leicht erwärmte. Die Farbe wechselte von gelb nach leicht braun. Die Festbestandteile wurden durch Celite abfiltriert und das Lösungsmittel sowie überschüssiges Methyljodid am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Ausbeute betrug 1.1 g (95 %) des Produkts 102 als leicht braunes Öl.

Analytische Daten von 102:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.25.

IR (KBr):

3080w, 3059w, 3026w, 2979w, 2926m, 2853w, 1711w, 1650vs, 1601m, 1578m, 1492w, 1446s, 1430m, 1369s, 1298s, 1283s, 1201m, 1180m, 1159m, 1119m, 1076w, 1029w.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K):

7.57-7.54 (*m*, 2H, HC(3)); 7.53-7.47 (*m*, 3H, HC(4,5)); 6.02 (*ddt*,  $^3J(10,11\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=10.2$ ,  $^3J(10,9)=6.1$ , 1H, HC(10)); 5.69 (*q*,  $^3J(7,8)=7.0$ , 1H, HC(7)); 5.35 (*ddt*,  $^3J(11\text{cis},10)=17.2$ ,  $^2J(11\text{cis},11\text{trans})=$   $^4J(11\text{cis},9)=1.5$ , 1H, HC(11cis)); 5.30 (*ddt*,  $^3J(11\text{trans},10)=10.2$ ,  $^2J(11\text{trans},11\text{cis})=$   $^4J(11\text{trans},9)=1.3$ , 1H, HC(11trans)); 4.33 (*d*,  $^3J(9,10)=6.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 2.28 (*s*, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.70 (*d*,  $^3J(8,7)=7.0$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K):

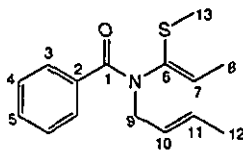
169.3 (C(1)); 136.0 (C(6)); 135.9 (C(2)); 132.9 (C(10)); 129.1 (C(5)); 128.6 (C(7)); 127.4 (C(3)); 127.2 (C(4)); 117.4 (C(11)); 49.5 (C(9)); 13.9 (C(12)); 13.7 (C(8)).

EI-MS:

248 (16,  $[M+H]^+$ ), 247 (19,  $M^+$ ), 233 (12), 232 (72), 200 (34), 105 (69), 96 (12), 95 (21), 87 (11), 77 (100), 51 (17).HR-Cl-MS (isobutane): 248.11055 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{14}H_{18}NOS$ ; calc. 248.11039).2.3.4.2. N-But-2-enyl-N-(1-methylsulfonyl-propenyl)-benzamid (103)

*N,S*-Ketenacetal 103 wurde nach AAV8 hergestellt. Ausgehend von 219 mg ( $885 \cdot 10^{-3}$  mmol) Thioimid 97 und dem Einsatz von 1.3 Äquivalenten MeI und 1.4 Äquivalenten *t*-BuOK konnten nach Filtration durch Celite 224 mg (97 %) Produkt 103 als leicht gelbliches Öl isoliert werden.

Analytische Daten von 103:

 $R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.24.

IR (KBr):

3058 $w$ , 3026 $w$ , 2968 $w$ , 2925 $m$ , 2854 $w$ , 2731 $w$ , 1959 $w$ , 1892 $w$ , 1809 $w$ , 1712 $w$ , 1647 $vs$ , 1601 $w$ , 1578 $w$ , 1493 $w$ , 1446 $s$ , 1427 $m$ , 1373 $s$ , 1311 $s$ , 1294 $m$ , 1187 $m$ , 1157 $w$ , 1117 $m$ , 1075 $w$ , 1029 $w$ , 1002 $w$ , 968 $s$ . $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 363 K) *trans*-Isomer:7.43-7.41 (*m*, 2H, HC(3)); 7.40-7.35 (*m*, 3H, HC(4,5)); 5.69-5.60 (*m*, 1H, HC(11)); 5.57-5.48 (*m*, 3H, HC(10) u. HC(7)); 4.12 (*d*,  $^3J(9,10)=5.9$ , 2H,  $H_2C(9)$ ); 2.18 (*s*, 3H,  $H_3C(13)$ ); 1.67 (*dd*,  $^3J(12,11)=6.2$ ,  $^3J(12,10)=1.2$ , 3H,  $H_3C(12)$ ); 1.57 (*d*,  $^3J(8,7)=7.0$ , 3H,  $H_3C(8)$ ). $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 353 K) *trans*-Isomer:

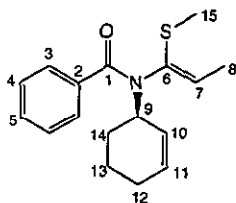
169.1 (C(1)); 136.0 (C(6) u. 2); 129.0 (C(5)); 128.4 (C(10)); 128.3 (C(7)); 127.3 (C(4)); 127.2 (C(3)); 125.5 (C(11)); 48.8 (C(9)); 16.9 (C(12)); 13.8/13.6 (C(8,13)).

EI-MS:

261 (5,  $M^+$ ), 246 (16), 192 (10), 105 (100), 106 (10), 77 (58), 56 (62), 55 (85).HR-Cl-MS (isobutane): 262.12664 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{15}H_{20}NOS$ ; calc. 262.12604).2.3.4.3. N-Cyclohex-2-enyl-N-(1-methylsulfonyl-propenyl)-benzamid (104)

*N,S*-Keten-Acetal 104 wurde nach AAV8 hergestellt. Ausgehend von 446 mg (1.63 mmol) Thioimid 98, 1.2 Äquivalenten MeI und 1.3 Äquivalenten *t*-BuOK wurden nach Filtration 449 mg (96 %) Produkt 104 als leicht gelbliches Öl erhalten.

Analytische Daten von **104**:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.22.

IR(KBr):

3332w, 3059w, 3027m, 2975m, 2929s, 2862m, 2837w, 2670w, 1960w, 1892w, 1814w, 1712m, 1647vs, 1622s, 1601m, 1579m, 1519w, 1492w, 1478w, 1446m, 1395m, 1376s, 1367s, 1346s, 1320s, 1293s, 1254w, 1227m, 1181m, 1135m, 1115m, 1076w, 1054w, 1028m, 1015w, 1001w.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, 353 K):

7.43-7.39 (*m*, 2H, HC(3)); 7.38-7.34 (*m*, 3H, HC(4,5)); 5.81-5.67 (*m*, 3H, HC(7,10,11)); 4.94-4.88 (*m*, 1H, HC(9)); 2.01 (*s*, 3H, H<sub>3</sub>C(15)); 2.00-1.85 (*m*, 4H, H<sub>2</sub>C(12 u. 14)); 1.84-1.78 (*m*, 1H, H<sub>2</sub>C(13a)); 1.61 (*d*,  $^3J(8,7)=7.0$ , 3H, H<sub>3</sub>C(8)); 1.65-1.58 (*m*, 1H, H<sub>2</sub>C(13b)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz, 353 K):

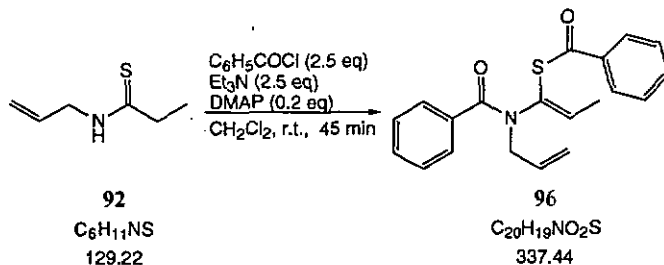
169.7 (C(1)); 137.0/135.0 (C(2,6)); 131.3/128.6/128.2 (C(7,10,11)); 128.8 (C(5)); 127.3/127.0 (C(3,4)); 53.4 (C(9)); 26.4/23.8 (C(12,14)); 20.9 (C(13)); 14.9 (C(13)); 14.0 (C(8)).

EI-MS:

287 (2,  $M^+$ ), 206 (19), 106 (9), 105 (100), 103 (14), 86 (25), 84 (39), 81 (32), 79 (23), 77(54).

HR-CI-MS (isobutane): 288.14087 ( $[M+H]^+$ , C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NOS; calc. 288.14169).

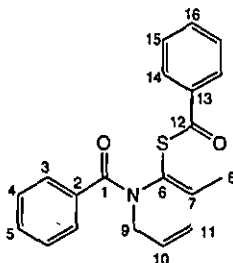
#### 2.3.4.4. Thiobenzyllic acid *S*-[1-(allyl-benzoyl-amino)-propenyl] ester (**96**)



In einem getrockneten 100 ml 2-Halskolben mit N<sub>2</sub>-Einleitung und Septum wurden 4.24 g (32.8 mmol) Thiopropanamid **92** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\* vorgelegt und mit 5.25 ml (3.81 g, 37.7 mmol, 1.15 eq) Triethylamin versetzt. Anschliessend wurden 4.18 ml (5.07 g, 36.21 mmol, 1.1 eq) Benzoylchlorid und 800 mg (6.55 mmol, 0.2 eq) DMAP in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Hierbei gab es eine leichte Erwärmung des Reaktionsgemisches und die Farbe wechselte von farblos nach rot. Anschliessende Dünnschichtchromatographie zeigte, dass die Umsetzung unvollständig war. Danach wurden weitere 1.4 Äquivalente Benzoylchlorid und weitere 1.35 Äquivalente Triethylamin zugegeben. Die gebildeten Salze wurden abfiltriert, die Kristalle mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Anschliessende Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 15:1 → 5:1) ergab 9.94 g (90 %) Produkt 96 als sehr viskoses, rotes Öl.

Analytische Daten von 96:



$$n_D^{20} = 1.6047.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 1:1) = 0.54.$$

IR (KBr):

3083<sub>w</sub>, 3062<sub>w</sub>, 3026<sub>w</sub>, 2983<sub>w</sub>, 2915<sub>w</sub>, 2850<sub>w</sub>, 1776<sub>w</sub>, 1737<sub>w</sub>, 1680<sub>vs</sub>, 1654<sub>vs</sub>, 1600<sub>m</sub>, 1580<sub>m</sub>, 1493<sub>w</sub>, 1448<sub>s</sub>, 1432<sub>m</sub>, 1376<sub>s</sub>, 1301<sub>s</sub>, 1284<sub>s</sub>, 1198<sub>s</sub>, 1176<sub>s</sub>, 1121<sub>m</sub>, 1076<sub>w</sub>, 1028<sub>w</sub>, 1000<sub>m</sub>, 891<sub>vs</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 K):

7.91-7.89 (*m*, 2H, HC(14)); 7.72-7.68 (*m*, 1H, HC(16)); 7.59-7.54 (*m*, 2H, HC(15)); 7.44-7.34 (*m*, 5H, HC(3,4,5)); 6.30 (*q*, <sup>3</sup>*J*(7,8)=6.9, 2H, HC(7)); 5.95 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(10,11<sub>cis</sub>)=17.2, <sup>3</sup>*J*(10,11<sub>trans</sub>)=10.3, <sup>3</sup>*J*(10,9)=5.9, 1H, HC(10)); 5.23 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11<sub>cis</sub>,10)=17.2, <sup>2</sup>*J*(11<sub>cis</sub>,11<sub>trans</sub>)≈<sup>4</sup>*J*(11<sub>cis</sub>,9)=1.6, 1H, HC(11<sub>cis</sub>)); 5.16 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11<sub>trans</sub>,10)=10.3, <sup>2</sup>*J*(11<sub>trans</sub>,11<sub>cis</sub>)≈<sup>4</sup>*J*(11<sub>trans</sub>,9)=1.4, 1H, HC(11<sub>trans</sub>)); 4.17 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=5.9, <sup>4</sup>*J*(9,11<sub>cis</sub>)≈<sup>4</sup>*J*(9,11<sub>trans</sub>)=1.4, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.56 (*d*, <sup>3</sup>*J*(8,7)=6.9, 3H, H<sub>3</sub>C(8)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>5</sub>, 353 K):

186.2 (C(12)); 169.4 (C(1)); 140.4 (C(7)); 135.0/135.6/129.2/129.0/128.8/127.7/127.1/ 126.9 (C(2,3,4,5,6,14,15)); 133.8 (C(16)); 133.0 (C(10)); 117.2 (C(11)); 49.6 (C(9)); 14.8 (C(8)).

EI-MS:

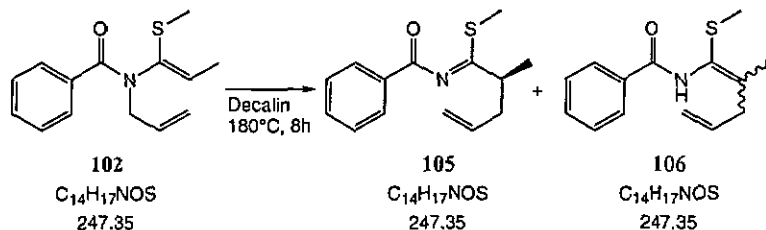
339 (25), 338 (60, [M+H]<sup>+</sup>), 200 (12), 121 (20), 105 (100), 94 (11), 77 (22).

Anal. calc. for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S (337.44): C 71.19, H 5.68, N 4.15, S 9.50; found: C 71.00, H 5.83, N 4.33, S 9.55.



### 2.3.5. Thermische aza-Claisen Umlagerungen der *N,S*-Benzoylketen-acetale

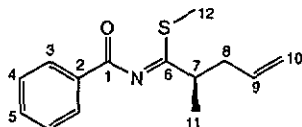
#### 2.3.5.1. (2-Methyl-1-methylsulfonyl-pent-4-enylidene)-benzamid (105) und *N*-(2-Methyl-1-methylsulfonyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (106)



=AAV9

In einem getrockneten und mit Argon gefüllten Schlenk-Gefäß wurden 6.0 g (24.2 mmol) *N,S*-Keten-acetal 102 vorgelegt und mit 60 ml Dekalin versetzt. Anschließend wurde die Lösung durch drei Einfrier/Vakuump-Zyklen entgast und mit Argon begast. Danach wurde das Schlenk-Gefäß verschlossen und die Reaktionsmischung während 8 Stunden auf 180°C erhitzt. Nach vollendeter Reaktion wurde der Inhalt des Gefäßes direkt auf eine Silicagel-Säule aufgetragen und mit einem Lösungsmittelgemisch aus Hexan/EtOAc 20:1 → 5:1 eluiert. Hierbei wurden 2.82 g (47 %) *N*-(2-Methyl-1-methylsulfonyl-pent-4-enylidene)-benzamid (105) und 2.80 g (47 %) *N*-(2-Methyl-1-methylsulfonyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (106) als leicht gelbliche Öle isoliert.

Analytische Daten von *N*-(2-Methyl-1-methylsulfonyl-pent-4-enylidene)-benzamid (105):



$$n_D^{20} = 1.5621.$$

$$R_f (\text{Hexan/EtOAc } 5:1) = 0.42.$$

$$\text{UV/VIS } (CH_2Cl_2): \lambda_{\text{max}} = 242 \text{ nm } (14418).$$

IR (KBr):

3078w, 3066w, 3029w, 2975m, 2928m, 1712w, 1664vs, 1622vs, 1581m, 1489w, 1450m, 1416w, 1392w, 1377w, 1339w, 1311s, 1293m, 1250s, 1227m, 1160m, 1116w, 1080m, 1060m, 1024m.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 298 K):

7.94-7.91 (m, 2H, H(3)); 7.56-7.50 (m, 1H, HC(5)); 7.46-7.40 (m, 2H, HC(4)); 5.62 (dddd, <sup>3</sup>J(9,10cis)=16.9, <sup>3</sup>J(9,10trans)=9.8, <sup>3</sup>J(9,8a)=<sup>3</sup>J(9,8b)=6.9, 1H, HC(9)); 5.03-4.98 (m, 1H, HC(10cis)); 4.96-4.95 (m, 1H, HC(10trans)); 2.81 (qdd, <sup>3</sup>J(7,11)≈<sup>3</sup>J(7,8a)≈<sup>3</sup>J(7,8b)=7.1, 1H, HC(7)); 2.42 (dddd, <sup>2</sup>J(8a,8b)=14.0, <sup>3</sup>J(8a,7)≈<sup>3</sup>J(8a,9)=7.0, <sup>4</sup>J(8a,10cis)≈<sup>4</sup>J(8a,10trans)=1.2, 1H, HC(8a)); 2.36 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 2.17 (dddd, <sup>2</sup>J(8b,8a)=14.3, <sup>3</sup>J(8b,7)≈<sup>3</sup>J(8b,9)=7.4, <sup>4</sup>J(8b,10cis)≈<sup>4</sup>J(8b,10trans)=1.2, 1H, HC(8b)); 1.20 (d, <sup>3</sup>J(11,7)=6.9, 3H, H<sub>3</sub>C(11)).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 298 K):

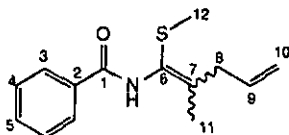
178.0/177.5 (C(1 u. 6)); 135.0 (C(9)); 133.7 (C(2)); 132.9 (C(5)); 129.3 (C(3)); 128.4 (C(4)); 117.3 (C(10)); 43.5 (C(7)); 39.4 (C(8)); 19.0 (C(11)); 13.4 (C(12)).

EI-MS:

247 (2,  $M^+$ ), 128 (14), 106 (14), 105 (100), 77 (70), 200 (6), 246 (9), 78 (6).

HR-Cl-MS (isobutane): 248.11028 ( $[M+H]^+$ ),  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NOP}$ ; calc. 248.11039).

Analytische Daten von *N*-(2-Methyl-1-methylsulfanyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (106):



Das Isomerenverhältnis betrug 1.6:1 (gemessen anhand der Integrale im  $^1\text{H}$ -Spektrum)

$n_D^{20} = 1.5777$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.10.

UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 230 \text{ nm}$  (12989).

IR (KBr):

3269s, 3064m, 3028w, 2977m, 2922m, 2850w, 2599w, 1965w, 1904w, 1821w, 1745m, 1716w, 1652vs, 1601m, 1580m, 1511vs, 1482vs, 1444s, 1375m, 1282s, 1249m, 1185w, 1160m, 1102w, 1076w, 1027m, 709s, 693s.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K) Hauptisomer:

9.56 (s, 1H, HN); 7.94-7.85 (m, 2H, HC(3)); 7.64-7.44 (m, 3H, HC(4,5)); 5.83-5.67 (m, 1H, HC(9)); 5.18-4.97 (m, 2H, HC(10)); 3.10 (d,  $^3J(8,9) = 6.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(8)$ ); 2.10 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.63 (d,  $^4J(11,HN) = 0.8$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298 K) 2. Isomer:

9.54 (s, 1H, HN); 7.94-7.85 (m, 2H, HC(3)); 7.64-7.44 (m, 3H, HC(4,5)); 5.83-5.67 (m, 1H, HC(9)); 5.18-4.97 (m, 2H, HC(10)); 2.79 (d,  $^3J(8,9) = 6.9$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(8)$ ); 2.11 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.85 (d,  $^4J(11,HN) = 1.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (beide Isomere):

165.9/165.3 (C(1)); 138.5/137.8 (C(2)); 135.0/134.9 (C(9)); 133.9/133.8 (C(6)); 131.84/131.82 (C(5)); 128.7 (C(4)); 127.1 (C(3)); 123.2/123.0 (C(7)); 116.3/116.1 (C(10)); 40.2/39.1 (C(8)); 19.7(19.0 (C(11)); 15.5/15.3 (C(12)).

EI-MS:

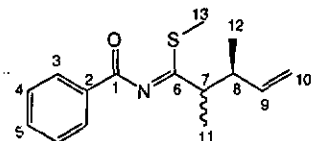
247 (2,  $M^+$ ), 206 (13), 200 (19), 105 (64), 94 (11), 78 (10), 77 (100), 68 (15), 67 (11), 42 (21).

HR-Cl-MS (isobutane): 248.11036 ( $[M+H]^+$ ),  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NOS}$ ; calc. 248.11039).

2.3.5.2.(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-pent-4-enylidene)-benzamid (107) und *N*-(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (108).

Die beiden Umlagerungsprodukte **107** und **108** wurden nach AAV9 hergestellt. Ausgehend von 1.53 g (5.85 mmol) *N,S*-Keten-Acetal **103** wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1 → 8:1) 554 mg (36 %) *N*-(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-pent-4-enylidene)-benzamid (**107**) und 451 mg (30 %) *N*-(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (**108**) als jeweils leicht gelbliche, viskose Öle erhalten.

Analytische Daten von *N*-(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-pent-4-enylidene)-benzamid (**107**):



Das Diastereomerenverhältnis betrug 1.3:1 (bestimmt am Integral des  $^1\text{H-NMR}$ ).

$$n_D^{20} = 1.5605.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 5:1) = 0.31.$$

UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 244 \text{ nm}$  (15629).

IR (KBr):

3067w, 3029w, 2973m, 2927m, 2874w, 2621w, 2485w, 2317w, 2230w, 2121w, 1970w, 1908w, 1823w, 1778w, 1712w, 1664vs, 1621vs, 1581s, 1489w, 1450s, 1418w, 1377w, 1337w, 1311s, 1261s, 1244vs, 1207w, 1173m, 1162m, 1133m, 1079m, 1061s, 1023m, 1002m.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) Hauptisomer:

7.99-7.92 (m, 2H, HC(3)); 7.57-7.52 (m, 1H, HC(5)); 7.50-7.40 (m, 2H, HC(4)); 5.48 (ddd,  $^3J(9,10\text{cis}) = 17.1$ ,  $^3J(9,10\text{trans}) = 10.1$ ,  $^3J(9,8) = 8.6$ , 1H, HC(9)); 5.03-5.02 (m, 1H, HC(10trans)); 4.97 (dd,  $^3J(10\text{cis},9) = 10.1$ ,  $^4J(10\text{cis},8) = 1.8$ , 1H, HC(10cis)); 2.52-2.43 (m, 1H, HC(8)); 2.41-2.28 (m, 1H, HC(7)); 2.39 (s, 2H,  $\text{H}_3\text{C}(13)$ ); 1.15 (d,  $^3J(12,8) = 6.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 1.00 (d,  $^3J(11,7) = 6.6$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K) 2. Isomer:

7.99-7.92 (m, 2H, HC(3)); 7.57-7.52 (m, 1H, HC(5)); 7.50-7.40 (m, 2H, HC(4)). 5.58 (ddd,  $^3J(9,10\text{cis}) = 17.2$ ,  $^3J(9,10\text{trans}) = 10.2$ ,  $^3J(9,8) = 7.9$ , 1H, HC(9)). 4.97 (dd,  $^3J(10\text{cis},9) = 10.1$ ,  $^4J(10\text{cis},8) = 1.8$ , 1H, HC(10cis)); 4.91 (dd,  $^3J(10\text{trans},9) = 10.3$ ,  $^3J(10\text{trans},8) = 1.5$ , 1H, HC(10trans)); 2.62 (dq,  $^3J(8,9) = 9.1$ ,  $^3J(8,12) = 7.0$ , 1H, HC(8)); 2.41-2.28 (m, 1H, HC(7)); 2.36 (s, 2H,  $\text{H}_3\text{C}(13)$ ); 1.21 (d,  $^3J(12,8) = 6.9$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ); 0.97 (d,  $^3J(11,7) = 6.7$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K) beide Isomere:

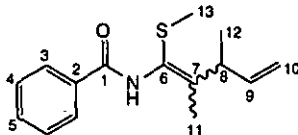
178.2/178.1/177.5/177.3 (C(1,6)); 141.6/140.9 (C(9)); 133.83/133.77 (C(2)); 132.9/132.8 (C(5)); 129.5/129.3 (C(3)); 128.4/128.2 (C(4)); 115.5/114.6 (C(10)); 49.0/48.9 (C(7)); 42.9/41.8 (C(13)); 19.5/17.1 (C(11)); 18.5/16.9 (C(12)); 13.5/13.4 (C(8)).

EI-MS:

262 (18,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 261 (11,  $\text{M}^+$ ), 260 (33), 246 (14), 214 (37), 142 (47), 106 (31), 105 (100), 78 (15), 77 (100), 76 (10), 55 (19), 40 (11), 30 (26), 28 (27).

HR-Cl-MS (isobutane): 262.12676 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{15}H_{20}NOS$ ; calc. 262.12604).

Analytische Daten von *N*-(2,3-Dimethyl-1-methylsulfanyl-penta-1,4-dienyl)-benzamid (108):



Das Isomerenverhältnis betrug 1.5:1 (bestimmt anhand der Integrale des  $^1H$ -Spektrums).

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.10.

$n_D^{20} = 1.5731$ .

UC/VIS ( $CH_2Cl_2$ ):  $\lambda_{max} = 230$  nm (12665).

IR (KBr):

3286s, 3059m, 2968m, 2922m, 2876w, 1968w, 1911w, 1826w, 1743m, 1647vs, 1601m, 1580s, 1514vs, 1484vs, 1376m, 1284s, 1239m, 1185m, 1159m, 1099w, 1075m, 1027m, 1001m, 708s, 692s.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) Hauptisomer:

7.85-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.55-7.51 (m, 1H, HC(5)); 7.49-7.32 (m, 2H, HC(4)); 7.08 (br, 1H, HN); 5.84 (ddd,  $^3J(9,10cis) = 17.3$ ,  $^3J(9,10trans) = 10.3$ ,  $^3J(9,8) = 5.4$ , 1H, HC(9)); 5.13-4.97 (m, 2H,  $H_2C(10)$ ); 4.05 (qd,  $^3J(8,12) = 7.0$ ,  $^3J(8,9) = 5.3$ , 1H, HC(8)); 2.17 (s, 3H, HC(13)); 1.64 (s, 3H,  $H_3C(11)$ ); 1.17 (d,  $^3J(12,8) = 7.0$ , 3H,  $H_3C(12)$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) 2. Isomer:

7.85-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.55-7.51 (m, 1H, HC(5)); 7.49-7.32 (m, 2H, HC(4)); 7.08 (br, 1H, HN); 5.84 (ddd,  $^3J(9,10cis) = 17.3$ ,  $^3J(9,10trans) = 10.3$ ,  $^3J(9,8) = 5.4$ , 1H, HC(9)); 5.13-4.97 (m, 2H,  $H_2C(10)$ ); 3.44 (qddd,  $^3J(8,12) = 7.0$ ,  $^3J(8,9) = 5.5$ ,  $^4J(8,10cis) = ^4J(8,10trans) = 1.5$ , 1H, HC(8)); 2.18 (s, 3H, HC(13)); 1.89 (d,  $^4J(11,8) = 1.0$ , 3H,  $H_3C(11)$ ); 1.1 (d,  $^3J(12,8) = 7.0$ , 3H,  $H_3C(12)$ ).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) beide Isomere:

166.1/165.0 (C(1)); 143.2/141.9 (C(6)); 140.7/140.5 (C(9)); 134.0/133.9 (C(2)); 131.9/131.8 (C(5)); 128.7 (C(3)); 127.1 (C(4)); 122.5/122.1 (C(7)); 114.0/113.8 (C(10)); 41.1/40.0 (C(8)); 17.3/16.4/15.8/15.2/14.6 (C(12,11,13)).

EI-MS:

261 (3,  $M^+$ ), 246 (20), 206 (35), 105 (63), 86 (18), 84 (28), 77 (100).

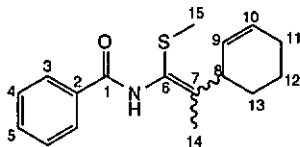
HR-Cl-MS (isobutane): 262.12631 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{15}H_{20}NOS$ ; calc. 262.12604).

2,3,5,3-(2-Cyclohex-2-enyl-1-methylsulfanyl-propenyl)-benzamid (109), *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-prop-1-ynyl-benzamide (110) und *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-prop-1-ynyl-benzamide (111)

Umlagerungsprodukt 109-111 wurden nach AAV9 dargestellt. Ausgehend von 449 mg (1.56 mmol) *N,S*-Keten-Acetal 104 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1  $\rightarrow$  3:1) 83

mg (19 %) *N*-(2-Cyclohex-2-enyl-1-methylsulfonyl-propenyl)-benzamid (110) als leicht gelbliches Öl erhalten. Das zu 105 und 107 Äquivalente Umlagerungsprodukt konnte nicht isoliert werden, da ein drittes Produkt den selben  $R_f$ -Wert aufwies und nicht abgetrennt werden konnte. Aus diesem Grund wurde die Mischfraktion (228 mg) in EtOAc mit einer Spatelspitze  $\text{SiO}_2$  und ein paar Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach anschließender Extraktion mit zweimal 20 ml halbesättigter NaCl-Lösung, abdampfen des Lösungsmittels und Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1  $\rightarrow$  7:1) konnten 105 mg (19 % bezüglich des Ketenacetals 104) des Umlagerungsprodukts 18, sowie 75 mg (20 %) des Degradationsprodukts 111 isoliert werden.

Analytische Daten von *N*-(2-Cyclohex-2-enyl-1-methylsulfonyl-propenyl)-benzamid (110):



Das Isomerenverhältnis betrug 1.5:1 (gemessen anhand der Integrale im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum)

$$n_D^{20} = 1.5622.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 5:1) = 0.14.$$

UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 230 \text{ nm}$  (11900).

IR (KBr):

3279m, 3058w, 3019m, 2926s, 2858m, 2836m, 1740m, 1652vs, 1602m, 1580m, 1511vs, 1481vs, 1445s, 1373m, 1285s, 1243m, 1189w, 1156m, 1075w, 1047m, 1028m, 738s, 709s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) Hauptisomer:

7.85-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.53-7.49 (m, 1H, HC(5)); 7.45-7.41 (m, 2H, HC(4)); 7.24 (s, 1H, HN); 5.82-5.73 (m, 1H, HC(9)); 5.48-5.43 (m, 1H, HC(10)); 3.92-3.88 (m, 1H, HC(8)); 2.15 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15)$ ); 2.04-1.93 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(11)$ ); 1.65 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ); 1.83-1.57 (m, 2H, HC(12a,13a)); 1.49-1.19 (m, 2H, HC(12b,13b)).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) 2. Isomer:

7.85-7.83 (m, 2H, HC(3)); 7.53-7.49 (m, 1H, HC(5)); 7.45-7.41 (m, 2H, HC(4)); 7.20 (s, 1H, HN); 5.82-5.73 (m, 1H, HC(9)); 5.48-5.43 (m, 1H, HC(10)); 3.35-3.34 (m, 1H, HC(8)); 2.16 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15)$ ); 2.04-1.93 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(11)$ ); 1.89 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ); 1.83-1.57 (m, 2H, HC(12a,13a)); 1.49-1.19 (m, 2H, HC(12b,13b)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) beide Isomere:

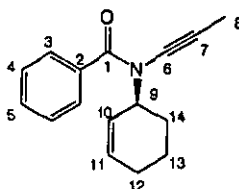
166.3/165.1 (C(1)); 144.2/142.8/134.0/133.9 (C(2 u. 6)); 131.8/131.7 (C(5)); 129.6/129.4 (C(10)); 128.7/128.6 (C(4)); 128.4 (C(9)); 127.2/127.1 (C(3)); 122.4/122.1 (C(7)); 41.3/40.3 (C(8)); 27.7/26.7 (C(13)); 24.7/24.6 (C(11)); 22.1/22.0 (C(12)); 16.3/15.5 (C(14)); 15.9/15.1 (C(15)).

DCI-MS:

288 (42,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 287 (<1,  $\text{M}^+$ ), 258 (15), 257 (21), 256 (86), 241 (11), 240 (36), 224 (13), 223 (26), 222 (75), 220 (50), 209 (17), 208 (65), 206 (20), 193 (16), 194 (15), 182 (42), 170 (45), 158 (18), 145 (12), 122 (21), 105 (53), 98 (24), 77 (19), 65 (21), 64 (27), 49 (15).

HR-Cl-MS (isobutane): 288.14153 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{17}H_{22}NOS$ ; calc. 288.14169).

Analytische Daten von *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-prop-1-ynyl-benzamide (111):



Das Rotamerenverhältnis betrug 1.3:1 (gemessen anhand der Integrale im  $^1H$ -NMR Spektrum)

$$n_D^{20} = 1.5324.$$

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.34.

IR (KBr):

3064 $w$ , 3025 $m$ , 2985 $m$ , 2939 $s$ , 2863 $m$ , 2838 $m$ , 1969 $vw$ , 1912 $vw$ , 1817 $vw$ , 1688 $vs$ , 1651 $w$ , 1597 $m$ , 1580 $w$ , 1491 $w$ , 1448 $s$ , 1434 $m$ , 1398 $w$ , 1379 $m$ , 1347 $w$ , 1313 $w$ , 1295 $w$ , 1239 $s$ , 1230 $s$ , 1204 $w$ , 1186 $m$ , 1160 $w$ , 1146 $w$ , 1126 $w$ , 1080 $w$ , 1043 $w$ , 1028 $w$ , 1002 $m$ , 695 $s$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) beide Rotamere:

8.15-8.08 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.61-7.55 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.50-7.45 ( $m$ , 2H, HC(4)); 5.95-5.89 ( $m$ , 1H, HC(11)); 5.63 ( $dddm$ ,  $^3J(10,11)=10.2$ ,  $^3J(10,12) \approx ^3J(10,12')=1.9$ , 0.5H, HC(11)); 5.37 ( $dddm$ ,  $^3J(10,11)=10.2$ ,  $^3J(10,12) \approx ^3J(10,12')=2.0$ , 0.5H, HC(11)); 3.17-3.13 ( $m$ , 0.5H, HC(9)); 3.06-3.05 ( $m$ , 0.5H, HC(9)); 2.01-1.98 ( $m$ , 2H,  $H_2C(14)$ ); 2.08-1.35 ( $m$ , 4H,  $H_2C(12,13)$ ); 1.62/1.58 ( $s$ , 3H,  $H_3C(8)$ ).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) beide Rotamere:

194.9/194.5 (C(1)); 135.0/134.9 (C(2)); 133.6/133.4 (C(5)); 132.4/131.7 (C(11)); 129.11/129.09 (C(3)); 128.61/128.57 (C(4)); 125.4/123.3 (C(10)); 121.5/121.3 (C(6)); 50.25/50.18 (C(7)); 42.02/41.95 (C(9)); 25.7/23.4 (C(12)); 24.8/24.6 (C(14)); 21.7/21.6 (C(13)).

EI-MS:

239 ( $M^+$ , 25), 160 (16), 134 (13), 106 (27), 105 (100), 91 (11), 81 (89), 80 (15), 79 (48), 78 (19), 77 (100), 65 (11), 42 (16), 40 (22).

HR-ESI-MS: 262.12051 ( $[M+Na]^+$ ,  $C_{16}H_{17}NONa$ ; calc. 262.12023).



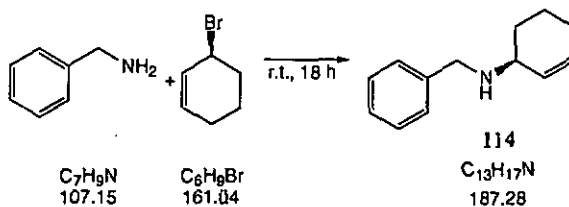
$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K):

140.3 (C(2)), 136.8 (C(7)), 128.3/128.1 (C(3 u. 4)), 126.8 (C(5)), 115.9 (C(8)), 53.2/51.7 (C(6 u. 1)).

EI-MS:

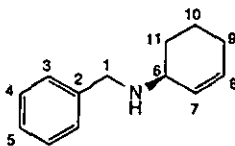
148 (22,  $[M+H]^+$ ), 147 (50,  $M^+$ ), 146 (91), 132 (32), 120 (23), 118 (19), 105 (17), 104 (29), 92 (40), 91 (100), 89 (20), 85 (10), 83 (14), 79 (16), 78 (15), 77 (35), 70 (58), 68 (19), 65 (54), 63 (17), 56 (93), 51 (18).

#### 2.4.1.2. *N*-Cyclohex-2-enyl-benzylamin (114)



In einem 100 ml Rundkolben wurden 40 ml (39 g, 0.37 mol) Benzylamin vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschliessend wurden während ca. 45 Minuten bei dieser Temperatur 6.0 ml (8.4 g, 47 mmol) 3-Bromocyclohexen zuge tropft. Bei dieser Temperatur wurde noch 30 Minuten nachgerührt und dann die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschliessend wurden 50 ml einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das überschüssige Benzylamin wurde via Vigreux-destillation ( $60\text{-}65^\circ\text{C}$ ,  $7 \cdot 10^{-2}$  mbar) zurückgewonnen. Nach anschliessender Kugelfrohrdestillation ( $85\text{-}90^\circ\text{C}$ ,  $7 \cdot 10^{-2}$  mbar) wurden 6.7 g (76 %) des Cyclohexenylamins 114 als farblose Flüssigkeit erhalten.

Analytische Daten von 114:



B.p.  $85\text{-}90^\circ\text{C}$  ( $7 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.13.

IR (KBr):

3085w, 3062w, 3023m, 2930vs, 2858m, 2835m, 2717w, 2659w, 1948w, 1873w, 1807w, 1651w, 1605w, 1495m, 1453s, 1394w, 1359w, 1317w, 1294w, 1253w, 1202w, 1165w, 1138w, 1112m, 1076w, 1053w, 1029m, 728s, 699vs.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K):

7.39-7.29 (m, 4H, HC(3,4)); 7.27-7.22 (m, 1H, HC(5)); 5.80-5.71 (m, 2H, HC(7,8)); 3.87 (d,  $^2J(1a,1b)=13.0$ , 1H, HC(1a)); 3.83 (d,  $^2J(1b,1a)=13.0$ , 1H, HC(1b)); 3.25-3.21 (m, 1H, HC(6));



2.08-1.94 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 1.93-1.87 (*m*, 1H, HC(11a)); 1.80-1.72 (*m*, 1H, HC(10a)); 1.61-1.53 (*m*, 1H, HC(10b)); 1.53-1.45 (*m*, 1H, HC(11b)); 1.40 (*br*, 1H, NH).

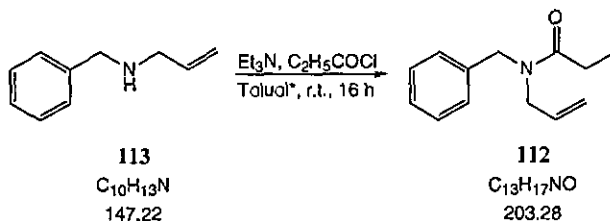
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K):

140.8 (C(2)), 129.9/128.9 (C(7 u. 8)), 128.3/128.1 (C(4 u. 3)), 126.7 (C(5)), 52.3 (C(6)), 51.0 (C(1)), 29.5 (C(11)), 25.3 (C(9)), 20.2 (C(10)).

EI-MS:

188 (24, [M+H]<sup>+</sup>), 187 (88, M<sup>+</sup>), 186 (47), 172 (27), 160 (13), 159 (84), 158 (37), 145 (15), 144 (100), 108 (11), 106 (12), 92 (21), 91 (100), 81 (15), 80 (12), 79 (22), 77 (18), 68 (16), 65 (45).

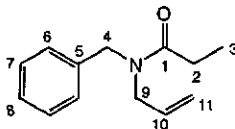
### 2.4.1.3. *N*-Allyl-*N*-benzyl-propanamide (112)



=AAV10

10.0 g (67.9 mmol) *N*-Allyl-benzylamin (113), 35 ml Toluol\* und 9.6 ml (7.0 g, 69 mmol) Et<sub>3</sub>N wurden in einem getrockneten 250 ml Dreihalskolben unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Während 45 Minuten wurde eine Lösung von 6.4 ml (6.8 g, 73 mmol) Propionylchlorid in 30 ml Toluol\* zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Triethylaminsätze wurden abfiltriert und mit Hexan nachgewaschen. Anschließend wurde mit viermal 50 ml einmolarer HCl, zweimal mit 50 ml Wasser und zweimal mit gesättigter NaCl extrahiert. Die vereinigten Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel abgezogen. Anschliessende Destillation mit einer Vigreux-Kolonnen (90°C, 5·10<sup>-2</sup> mbar) ergab 13.2 (96 %) des Amids 113 als farbloses, viskoses Öl.

Analytische Daten von 113:



B.p. 90°C (5·10<sup>-2</sup> mbar).

$n_D^{20} = 1.5255$ .

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.15.

IR (KBr):

3085<sub>w</sub>, 3064<sub>w</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2981<sub>m</sub>, 2938<sub>m</sub>, 2878<sub>w</sub>, 1651<sub>vs</sub>, 1496<sub>m</sub>, 1467<sub>s</sub>, 1453<sub>m</sub>, 1419<sub>s</sub>, 1377<sub>w</sub>, 1361<sub>m</sub>, 1270<sub>w</sub>, 1219<sub>s</sub>, 1179<sub>w</sub>, 1131<sub>w</sub>, 1075<sub>m</sub>, 1030<sub>m</sub>.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K):

7.35-7.29 (m, 2H, HC(7)); 7.27-7.17 (m, 3H, HC(6,8)) 5.77 (ddm,  $^3J(10,11\text{cis})=17.0$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=10.6$ , 1H, HC(10)); 5.15-5.08 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(11)$ ); 4.52 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 3.91 (d,  $^3J(9,10)=5.2$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 2.36 (q,  $^3J(2,3)=7.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.05 (t,  $^3J(3,2)=7.4$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 353 K):

172.8 (C(1)), 137.8 (C(5)), 133.6 (C(10)), 128.1 (C(7)), 127.2 (C(8)), 126.7 (C(6)), 116.1 (C(11)), 48.9 (C(9)), 48.0 (C(4)), 25.3 (C(2)), 9.1 (C(3)).

EI-MS:

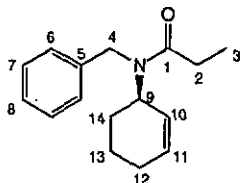
205 (14), 204 (93,  $[M+H]^+$ ), 203 (41,  $M^+$ ), 202 (9), 174 (8), 162 (39), 106 (100), 91 (90), 86 (14), 84 (22), 65 (21), 57 (25), 56 (26), 51 (13), 49 (27.4), 41 (13).

Anal. calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  (203.27): C 76.82, H 8.43, N 6.89; found: C 76.77, H 8.38, N 6.99.

#### 2.4.1.4. N-Cyclohex-2-enyl-N-benzyl-propanamide (115)

Das Propanamid **115** wurde nach AAV10 hergestellt. Ausgehend von 12.9 g (69 mmol) *N*-Cyclohexenyl-benzylamin (**114**) konnten nach Kugelrohrdestillation ( $125^\circ\text{C}$ ,  $6 \cdot 10^{-2}$  mbar) 14.5 g (86 %) Produkt **115** als farbloses, sehr viskoses Öl erhalten.

Analytische Daten von **115**:



B.p.  $125\text{-}130^\circ\text{C}$  ( $6 \cdot 10^{-2}$  mbar).

$n_{\text{D}}^{20} = 1.5493$ .

$R_{\text{f}}$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.17.

IR (KBr):

3281w, 3087w, 3062m, 3027m, 2975m, 2936s, 2863m, 2837m, 2664w, 1954w, 1865w, 1646vs, 1605m, 1495m, 1452s, 1413s, 1363m, 1310m, 1271m, 1240m, 1221m, 1199s, 1171s, 1137w, 1075m, 1055m, 1029m, 730s, 699s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 403 K):

7.32-7.29 (m, 2H, HC(7)); 7.25-7.20 (m, 3H, HC(6,8)); 5.86-5.81 (m, 1H, HC(10/11)); 5.49-5.44 (dm,  $^3J(10,11)=10.2$ , 1H, HC(10/11)); 4.84 (br, 1H, HC(9)); 4.55 (d,  $^2J(4a,4b)=16.8$ , 1H, HC(4a)); 4.40 (d,  $^2J(4b,4a)=16.7$ , 1H, HC(4b)); 2.31 (br, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 2.02-1.90 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(12)$ ); 1.85-1.79 (m, 1H, HC(14a)); 1.74-1.68 (m, 1H, HC(13a)); 1.64-1.47 (m, 2H, HC(13b/14b)); 1.04 (br, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 403 K):

173.0 (C(1)), 139.3 (C(5)), 130.3/127.6 (C(10 u. 11)), 127.9 (C(7)), 125.8 (C(6 u. 8)), 52.1 (C(9)), 46.0 (C(4)), 27.5 (C(14)), 25.7 (C(2)), 23.5 (C(12)), 20.5 (C(13)), 8.9 (C(3)).

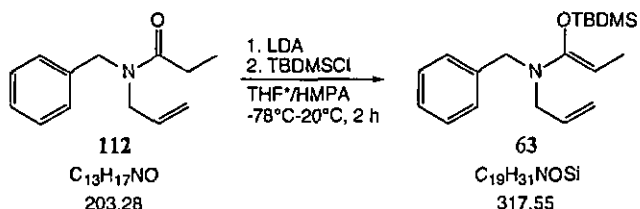
EI-MS:

243 (7,  $M^+$ ), 162 (11), 152 (57), 144 (13), 106 (50), 96 (85), 91 (100), 86 (12), 84 (14), 81 (14), 79 (19), 77 (14), 65 (25), 57 (32), 53 (12), 51 (16), 49 (21).

Anal. calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$  (243.45): C 78.97, H 8.70, N 5.76; found: C 79.10, H 8.57, N 6.05.

## 2.4.2. Darstellung der *N,O*-Benzylketenacetale

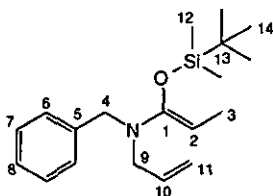
### 2.4.2.1. *N*-Allyl-*N*-benzyl-1-[(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)prop-(*Z*)-1-enamin (63)



=AAV11

50 ml THF\* und 3.05 ml (2.18 g, 21.5 mmol, 1.5 eq) Diisopropylamin wurden in einem getrockneten 250 ml 3-Halskolben, ausgestattet mit mechanischem Rührer, Tieftemperaturthermometer, Septum und Stickstoffeinleitung, vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschliessend wurden während 20 Minuten 12.5 ml (20.0 mmol, 1.4 eq) einer 1.6 molaren *n*-BuLi-Lösung zugegeben. Anschliessend wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung langsam während 45 Minuten auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt. Hiernach wurden 5 ml ( $\sim 10\%$  vol) HMPA zugegeben und die Reaktionsmischung wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Während 20 Minuten wurde eine Lösung von 2.91 g (14.3 mmol) des Amids 112 in 10 ml THF\* zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Danach wurde eine Lösung von 2.52 g (16.7 mmol, 1.17 eq) TBDMS in 10 ml THF\* zugetropft. Anschliessend wurde das Tieftemperaturbad entfernt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h wurde mit 300 ml Pentan verdünnt und mit viermal  $\text{H}_2\text{O}$  und zweimal gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten Pentanphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurden 4.43 g des unreinen Produkts 63 als gelbes Öl erhalten. Um hiervon ein  $^1\text{H}$ -NMR machen zu können, musste das Öl in durch basisches Aluminiumoxid gefiltertes  $\text{CHCl}_3$  gelöst und das Spektrum rasch aufgenommen werden. Weitere Analysen waren aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit und der Unreinheit des Produkts nicht möglich.

Analytische Daten von 63:



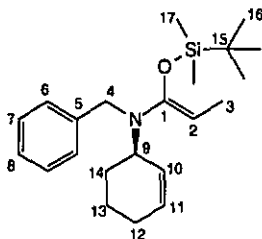
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K):

7.36-7.16 (m, 5H, HC(6,7,8)); 5.79 (dd,  $^3J(10,11\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(10,11\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(10,9)=6.5$ , 1H, HC(10)); 5.12 (dm,  $^3J(11\text{trans},10)=9.6$ , 1H, HC(11trans)); 5.02 (dm,  $^3J(11\text{cis},10)=17.2$ , 1H, HC(11cis)); 3.93 (d,  $^2J(4a,4b)=3.5$ , 1H, HC(4a)); 3.92 (d,  $^2J(4b,4a)=3.1$ , 1H, HC(4b)); 3.69 (q,  $^3J(2,3)=6.5$ , 1H, HC(2)); 3.32 (dm,  $^3J(9,10)=6.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 1.54 (d,  $^3J(3,2)=6.5$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ); 1.00 (s, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ); 0.18 (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}(12)$ ).

#### 2.4.2.2. *N*-Cyclohex-2-enyl-*N*-benzyl-1-[(*t*-butyldimethyl-silyloxy)-prop-(*Z*)-1]-enamin (116)

*N,O*-Ketenacetal 116 wurde nach AAV11 hergestellt. Ausgehend von 0.62 g (2.6 mmol) Cyclohexenylamid 115 wurden nach Extraktion 0.88 g eines gelben Öls erhalten. Das  $^1\text{H-NMR}$  zeigte eine Mischung aus Produkt 116 und Ausgangsprodukt 115 sowie vielen Verunreinigungen, so dass nur wenige Resonanzen dem Produkt sicher zugeteilt werden konnten.

Analytische Daten von 116:

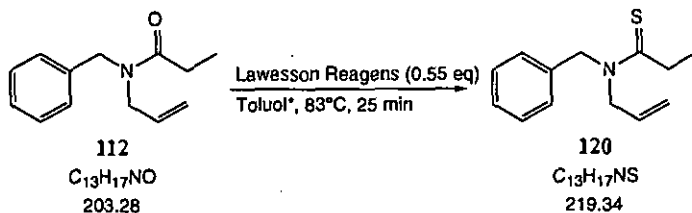


$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 296K):

3.71 (q,  $^3J(13,14)=6.6$ , 1H, HC(13)); 1.41 (d,  $^3J(14,13)=6.6$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(14)$ ).

#### 2.4.3. Darstellung des *N,S*-Benzylketenacetals

##### 2.4.3.1. *N*-Allyl-*N*-benzyl-thiopropionamide (120)



In einem getrockneten 250 ml 2-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 3.3 g (8.1 mmol, 0.55 eq) Lawesson-Reagens in 30 ml Toluol\* vorgelegt. Unter kräftigem Rühren wurden 3.0 g (14.8 mmol) Benzylamid 112 in 30 ml Toluol\* zugegeben. Die gelbe Suspension wurde während 25 min auf 83°C erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung braun verfärbte. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen. Nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 8:1) wurden 2.2 g (66 %) Produkt 120 als gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 120:



$R_f$  (Hexan/EtOAc5:1)=0.32.

$n_D^{20}$  = 1.5861.

UV/VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_1$ =230 nm (4924),  $\lambda_2$ =280 nm (14430).

IR (KBr):

3085w, 3063w, 3029m, 2981m, 2931 m, 1957w, 1872w, 1643w, 1604w, 1585w, 1496vs, 1451vs, 1429s, 1409s, 1376m, 1354m, 1331m, 1294s, 1223s, 1202s, 1144w, 1074m, 1042m, 1029s, 986 s, 736m, 699s.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) 1. Rotamer:

7.42-7.25 (*m*, 5H, HC(7,8,6)); 5.86 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(10,11*cis*)=17.1, <sup>3</sup>*J*(10,11*trans*)=10.4, <sup>3</sup>*J*(10,9)=5.0, 1H, HC(10)); 5.25 (*s*, 1H, H<sub>2</sub>C(4)); 5.24-5.20/5.10-5.09 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(11)); 4.20 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=5.0, <sup>4</sup>*J*(9,11*cis*)=<sup>4</sup>*J*(9,11*trans*)=1.6, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 2.77 (*q*, <sup>3</sup>*J*(2,3)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 1.24 (*t*, <sup>3</sup>*J*(3,2)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) 2. Rotamer:

7.42-7.25 (*m*, 3H, HC(7,8)); 7.19-7.16 (*m*, 2H, HC(6)); 5.90-5.80 (*m*, 1H, HC(10)); 5.18-5.13 (*m*, 2H, H<sub>2</sub>C(11)); 4.87 (*s*, 2H, H<sub>2</sub>C(4)); 4.61 (*d*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=5.7, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 2.71 (*q*, <sup>3</sup>*J*(2,3)=7.4, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 1.16 (*t*, <sup>3</sup>*J*(3,2)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) 1. Rotamer:

206.9 (C(1)), 136.1 (C(5)), 132.2 (C(10)), 128.6 (C(7)), 127.5 (C(6)), 127.3 (C(8)), 117.3 (C(11)), 55.2 (C(4)), 52.9 (C(9)), 35.0 (C(2)); 14.2 (C(3)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) 2. Rotamer:

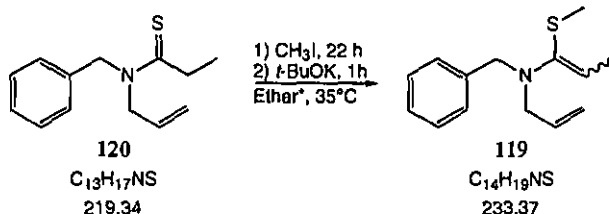
206.2 (C(1)), 136.0 (C(5)), 131.1 (C(10)), 128.9 (C(7)), 127.6 (C(8)), 126.4 (C(6)), 118.2 (C(11)), 55.6 (C(9)), 53.6 (C(4)), 35.5 (C(2)), 14.0 (C(3)).

MS (EI):

220 (44, [M+H]<sup>+</sup>), 219 (33, M<sup>+</sup>), 204 (31), 123 (16), 106 (22), 91 (86), 89 (12), 73 (100), 65 (24), 56 (13), 45 (17).

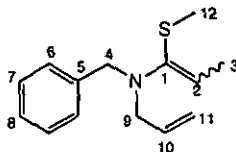
Anal. calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NS (219.34): C 71.19, H 7.81, N 6.39, S 14.62; found: C 70.89, H 7.87, N 6.29, S 14.80.

## 2.4.3.2. Allyl-benzyl-(1-methylsulfanyl-propenyl)-amin (119)



In einem getrockneten 100 ml 2-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 40 ml Et<sub>2</sub>O<sup>\*</sup> vorgelegt und mit 6.3·10<sup>-1</sup> g (2.9 mmol) Thioamid 120 versetzt. Anschliessend wurden 2.5·10<sup>-1</sup> ml (0.53 g, 3.7 mmol) Methyljodid zugegeben und die Reaktionsmischung während 22 Stunden am Rückfluss erhitzt. Hiernach wurden 4.6·10<sup>-1</sup> g (4.0 mmol) *t*-BuOK zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, was 631 mg (94 %) unreines Produkt 119 als visköses oranges Öl ergab. Das Verhältnis der Diastereoisomeren *Z*:*E* betrug 4.3:1 (ermittelt anhand der Integrale im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum).

Analytische Daten von 119:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 1:1)=0.40.

IR (KBr):

3064m, 3028s, 2923vs, 2854s, 2731w, 1948w, 1807w, 1643s, 1617s, 1586w, 1495s, 1453vs, 1417s, 1377m, 1359s, 1332m, 1303s, 1204s, 1183s, 1126s, 1076s, 1029m, 991s, 956s, 923s, 700vs.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *Z*-Isomer:

7.38-7.11 (*m*, 2H, HC(6,7,8)); 5.77 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(10,11cis)=17.2, <sup>3</sup>*J*(10,11trans)=10.3, <sup>3</sup>*J*(10,9)=6.3, 1H, HC(10)); 5.15 (*dm*, <sup>3</sup>*J*(11trans,10)=10.2, 1H, HC(11trans)); 5.08 (*ddt*, <sup>3</sup>*J*(11cis,10)=17.2, <sup>2</sup>*J*(11cis,11trans)=<sup>4</sup>*J*(11cis,9)=1.6, 1H, HC(11cis)); 4.80 (*q*, <sup>3</sup>*J*(2,3)=6.7, 1H, HC(2)); 4.14 (*s*, 2H, H<sub>2</sub>C(4)); 3.54 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(9,10)=6.3, <sup>4</sup>*J*(9,11cis)=<sup>4</sup>*J*(9,11trans)=1.2, 2H, H<sub>2</sub>C(9)); 2.20/2.19 (*d*, 3H, H<sub>3</sub>C(12)); 1.81 (*d*, <sup>3</sup>*J*(3,2)=6.7, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *Z*-Isomer:

144.2/138.4 (C(1 u. 5)); 134.3 (C(10)); 128.6/128.1 (C(6,7)); 126.8 (C(8)); 117.3 (C(11)); 109.4 (C(2)); 53.5 (C(4)); 51.9 (C(9)); 15.2 (C(12)); 14.6 (C(3)).

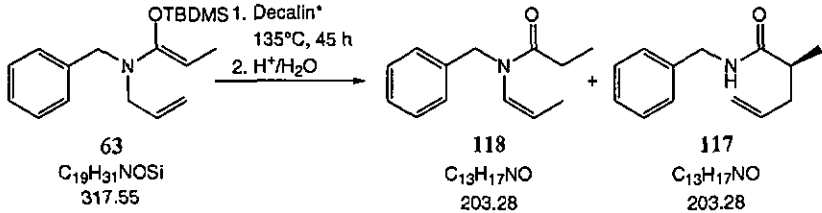
DCI-MS:

235 (17, [*M*+2]<sup>+</sup>), 234 (100, [*M*+H]<sup>+</sup>), 233 (14, *M*<sup>+</sup>), 220 (30), 206 (11), 204 (37), 202 (18), 92 (27).

HR-CI-MS (isobutane): 234.13124 ([*M*+H]<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NS; calc. 234.13113).

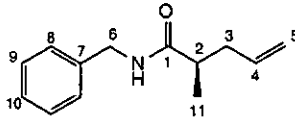
## 2.4.4. Thermische Aza-Claisen Umlagerung

### 2.4.4.1. *N*-Benzyl-2-methyl-4-pentensäure amid (117) und *N*-Benzyl-*N*-prop-cis-1-enyl-propionamid (118)



336 mg (1.06 mmol)\* *N,O*-Ketenacetal **63** und 3.9 ml Decalin\* wurden in einer getrocknete Glasampulle vorgelegt. Anschliessend wurde mit drei HV/Einfrierzyklen entgast, die Glasampulle verschmolzen und während 45 Stunden auf 135°C erhitzt. Danach wurde die Reaktionsmischung in 45 ml Diethylether aufgenommen und zweimal mit 30 ml einer 1 M Schwefelsäure, dreimal mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Flashchromatographie ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 6:1) wurden 61 mg (28 %) des Umlagerungsprodukts **117**, 22 mg (10 %) des Isomerisationsprodukts **118** als leicht gelbliches Öl und 35 mg (16 %) des hydrolysierten Ausgangsprodukts **112** erhalten.

Analytische Daten von *N*-Benzyl-2-methyl-4-pentensäure amid (**117**)



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.08.

IR (KBr):

3289s, 3077m, 3031m, 2972s, 2932m, 2876m, 1949w, 1808w, 1646vs, 1548vs, 1497s, 1455s, 1437m, 1359m, 1300m, 1285m, 1250s, 1221m, 1157w, 1105w, 1080m, 1029m, 699s.

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 293 K):

8.33 (dd,  $^3J(NH,6a) \approx ^3J(NH,6b)=5.6$ , 1H, NH); 7.33-7.23 (m, 2H, HC(9)); 7.25-7.21 (m, 3H, HC(8,10)); 5.73 (dddd,  $^3J(4,5cis)=17.1$ ,  $^3J(4,5trans)=10.3$ ,  $^3J(4,3a) \approx ^3J(4,3b)=6.8$ , 1H, HC(4)); 5.03 (dddd,  $^3J(5cis,4)=17.2$ ,  $^2J(5cis,5trans)=2.2$ ,  $^4J(5cis,3a) \approx ^4J(5cis,3b)=1.5$ , 1H, HC(5cis)); 4.98 (dddd,  $^3J(5trans,4)=10.2$ ,  $^2J(5trans,5cis)=2.2$ ,  $^4J(5trans,3a) \approx ^4J(5trans,3b)=1.1$ , 1H, HC(5trans)); 4.30 (dd,  $^2J(6a,6b)=15.2$ ,  $^3J(6a,NH)=6.1$ , 1H, HC(6a)); 4.24 (dd,  $^2J(6b,6a)=15.2$ ,  $^3J(6b,NH)=5.9$ , 1H, HC(6b)); 2.40 (qdd,  $^3J(2,11) \approx ^3J(2,3a) \approx ^3J(2,3b)=6.9$ , 1H, HC(2)); 2.30 (dddd,  $^2J(3a,3b)=13.9$ ,  $^3J(3a,2) \approx ^3J(3a,4)=7.0$ ,  $^4J(3a,5cis) \approx ^4J(3a,5trans)=1.3$ , 1H, HC(3a)); 2.05 (dddd,  $^2J(3b,3a)=13.8$ ,  $^3J(3b,2) \approx ^3J(3b,4)=7.0$ ,  $^4J(3b,5cis) \approx ^4J(3b,5trans)=1.1$ , 1H, HC(3b)); 1.03 (d,  $^3J(11,2)=6.8$ , 3H,  $H_3C(11)$ ).

\* rein rechnerisch, da die Ausgangssubstanz verunreinigt war

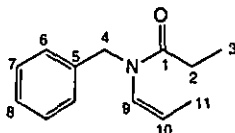
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 293 K):  
 175.2 (C(1)), 139.9 (C(7)), 136.7 (C(4)), 128.4 (C(9)), 127.3 (C(8)), 126.9 (C(10)), 116.4 (C(5)),  
 42.1 (C(6)), 39.6 (C(2)), 38.1 (C(3)), 17.7 (C(11)).

EI-MS:

204 (11,  $[M+H]^+$ ), 203 (23  $M^+$ ), 188 (11), 162 (17), 160 (11), 106 (14), 91 (100), 69 (15), 65 (14).

Anal. calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  (203.28): C 76.81, H 8.43, N 6.89; found: C 76.53, H 8.32, N 6.99.

Analytische Daten von *N*-Benzyl-*N*-prop-cis-1-enyl-propionamid (118)



$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.17.

IR (KBr):

3086 $w$ , 3064 $w$ , 3030 $m$ , 2977 $m$ , 2939 $m$ , 2878 $m$ , 1955 $w$ , 1651 $vs$ , 1586 $w$ , 1523 $w$ , 1495 $m$ , 1455 $m$ ,  
 1416 $s$ , 1395 $s$ , 1365 $s$ , 1228 $s$ , 1205 $m$ , 1166 $w$ , 1069 $m$ , 1030 $m$ , 744 $s$ , 701 $s$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K):

7.32-7.21 ( $m$ , 5H, HC(6,7,8)); 5.98 ( $dq$ ,  $^3J(9,10)=7.8$ ,  $^4J(9,11)=1.7$ , 1H, HC(9)); 5.48 ( $dq$ ,  
 $^3J(10,9)=7.2$ ,  $^3J(10,11)=7.2$ , 1H, HC(10)); 4.64 ( $s$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 2.29 ( $q$ ,  $^3J(2,3)=7.5$ , 2H,  
 $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 1.45 ( $dd$ ,  $^3J(11,10)=7.0$ ,  $^4J(11,9)=1.8$ , 3H, HC(11)); 1.13 ( $t$ ,  $^3J(3,2)=7.5$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

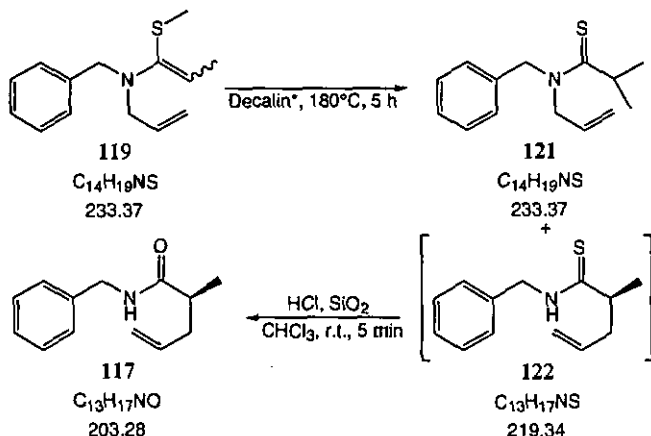
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K):

173.7 (C(1)), 137.5 (C(5)), 128.8 (C(9)), 128.6/128.3 ((C(6,7)), 127.2 (C(8)), 126.4 (C(10)), 50.3  
 (C(4)), 27.2 (C(2)), 12.2 (C(11)), 9.4 (C(8)).

EI-MS:

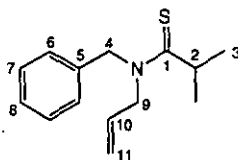
204 (11,  $[M+H]^+$ ), 203 (29,  $M^+$ ), 188 (10), 163 (19), 148 (19), 147 (28), 146 (32), 132 (17), 106  
 (29), 91 (100), 65 (21), 57 (17).



2.4.4.2. *N*-Allyl-*N*-benzoyl-thioisobutylamid (121)

In einem getrockneten Schlenkgefäß wurden 1.49 g (6.37 mmol) Ketenacetal 119 in 15 ml Decalin\* vorgelegt und durch drei HV/Einfrierzyklen entgast und mit Argon begast. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung während 5 Stunden auf 180°C erhitzt, danach direkt auf eine SiO<sub>2</sub>-Säule aufgetragen und mit Hexan/EtOAc 30:1→2:1 eluiert. Die erste Fraktion wurde nochmals einer Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 40:1) unterzogen, wonach 104 mg (7 %) Isomerisationsprodukt 121 als leicht gelbes Öl isoliert werden konnten. Die zweite Fraktion wurde in 10 ml Chloroform gelöst, mit zwei Spatelspitzen SiO<sub>2</sub> und ein paar Tropfen HCl konz. versetzt und 10 Minuten gerührt. Danach wurde das SiO<sub>2</sub> abfiltriert und mit etwas Chloroform nachgewaschen. Nach Extraktion (zweimal 10 ml halbgesättigte NaCl-Lösung) und Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 8:1→2:1) konnten 407 mg (31 %) Umlagerungsprodukt 119 isoliert werden.

Analytische Daten von 121:



$$n_D^{20} = 1.5742.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 5:1) = 0.36.$$

IR (KBr):

3085m, 3064m, 3029m, 2965vs, 2926s, 2867m, 1955m, 1955w, 1874w, 1809w, 1687w, 1643m, 1605m, 1585w, 1495s, 1483vs, 1446vs, 1409s, 1381m, 1356s, 1331m, 1295s, 1228vs, 1171m, 1128m, 1102m, 1078m, 1056w, 1030m, 1001s, 699s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) 2. Rotamer:

7.39-7.10 (*m*, 5H, HC(6,7,8)); 5.91 (*ddt*,  $^3J(10,11\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(11\text{trans})=10.2$ ,  $^3J(10,9)=5.8$ , 1H, HC(10)); 5.35 (*s*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 5.28-5.11 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(11)$ ); 4.68 (*dm*,  $^3J(9,10)=5.8$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(9)$ ); 3.12 (*sept.*,  $^3J(2,3)=6.5$ , 1H, HC(2)); 1.23 (*d*,  $^3J(3,2)=6.5$ , 6H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (beide Rotamere):

213.4/212.7 (C(1)); 135.8/135.3 (C(5)); 131.3/130.8 (C(10)); 129.0/128.4/127.6/125.8 (C(6,7)); 127.7/127.5 (C(8)); 118.1/117.3 (C(11)); 55.8/55.5 (C(4)); 52.9/51.9 (C(9)); 37.0/36.6 (C(2)); 23.5/23.4 (C(3)).

EI-MS:

235 (12), 234 (61,  $[M+1]^+$ ), 233 (33,  $M^+$ ), 218 (30), 123 (11), 106 (10), 91 (100), 89 (12), 87 (36), 73 (23), 65 (19), 56 (10).

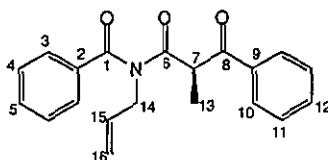
HR-Cl-MS (isobutane): 234.13110 ( $[M+H]^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$ ; calc. 234.13112).

## 2.5. Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen

### 2.5.1. $\alpha$ -Acylierung von *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid

#### 2.5.1.1. *N*-Allyl-(2-methyl-3-oxo-3-phenyl-propionyl)-benzamid (124)

Acylierungsprodukt 124 wurde nach AAV13 hergestellt. Ausgehend von 442 mg (2.03 mmol) *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid 42 wurden nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 7:1) 467 mg (71 %) Produkt 124 als farblose Kristalle erhalten.  
Analytische Daten von 124:



M.p. 97.4°C.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.16.

IR (KBr):

3087w, 3053w, 3037w, 3026w, 2988m, 2950w, 2940w, 2923m, 2871w, 2822w, 1992w, 1970w, 1906w, 1822w, 1783w, 1712vs, 1680vs, 1670vs, 1651m, 1595m, 1576m, 1493w, 1448m, 1423m, 1412m, 1373m, 1347s, 1316m, 1308m, 1286m, 1252s, 1222s, 1200s, 1181m, 1166m, 1155m, 1138s, 1091m, 1079m, 1072m, 1061m, 1031m, 1010m, 1005m, 1000m, 967s, 717s, 697s.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.98-7.95 (m, 2H, HC(10)); 7.57-7.37 (m, 8H, HC(3,4,5,11,12)); 5.80 (ddt,  $^3J(15,16\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(15,16\text{trans})=10.5$ ,  $^3J(15,14)=5.2$ , 1H, HC(15)); 5.29 (q,  $^3J(7,13)=7.2$ , 1H, HC(7)); 5.15 (ddm,  $^3J(16\text{trans},15)=10.5$ ,  $^2J(16\text{trans},16\text{cis})=1.2$ , 1H, HC(16trans)); 5.08 (ddm,  $^3J(16\text{cis},15)=17.2$ ,  $^2J(16\text{cis},16\text{trans})=1.1$ , 1H, HC(16cis)); 4.34 (dddd,  $^2J(14a,14b)=16.2$ ,  $^3J(14a,15)=5.1$ ,  $^4J(14a,16\text{cis})\approx^4J(14a,16\text{trans})=1.6$ , 1H, HC(14a)); 4.29 (dddd,  $^2J(14b,14a)=16.2$ ,  $^3J(14b,15)=5.1$ ,  $^4J(14b,16\text{cis})\approx^4J(14b,16\text{trans})=1.6$ , 1H, HC(14b)); 1.50 (d,  $^3J(13,7)=7.2$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(13)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

197.7 (C(8)); 174.4 (C(6)); 173.2 (C(1)); 135.5/135.0 (C(2 u. 9)); 133.1/131.7 (C(5 u. 12)); 132.7 (C(15)); 128.7/128.6/128.5/127.6 (C(3,4,10,11)); 117.3 (C(16)); 50.4 (C(7)); 49.2 (C(14)); 14.6 (C(13)).

DCI-MS:

322 (11,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 321 (3,  $\text{M}^+$ ), 266 (12), 265 (12), 216 (11), 200 (18), 106 (10), 105 (100), 77 (47).

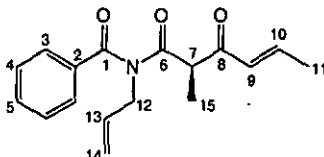
Anal. calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$  (353.35): C 57.79, H 6.85, N 3.96, P 8.77; found: C 57.56, H 6.77, N 4.09, P 9.33.

HR-ESI-MS: 344.12578 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ ; calc. 344.12571).

2.5.1.2. N-Allyl-N-(2-methyl-3-oxo-hex-4-enyl)-benzamid (125)

Acylierungsprodukt 125 wurde nach AAV13 hergestellt. Allerdings wurde die Reaktionsmischung nicht mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gequenchet, sondern direkt in Diethylether verdünnt und dann mit zweimal 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Nach Flashchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) wurden 69 mg (19 %) Produkt 125 als farbloses Öl erhalten.

Analytische Daten von 125:



$$n_D^{20} = 1.5428.$$

$$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 5:1) = 0.34.$$

IR (KBr):

3084<sub>w</sub>, 3064<sub>w</sub>, 2984<sub>w</sub>, 2940<sub>w</sub>, 2915<sub>w</sub>, 2875<sub>w</sub>, 2852<sub>w</sub>, 2360<sub>w</sub>, 1975<sub>w</sub>, 1686<sub>vs</sub>, 1632<sub>s</sub>, 1601<sub>w</sub>, 1581<sub>w</sub>, 1531<sub>w</sub>, 1491<sub>w</sub>, 1448<sub>s</sub>, 1349<sub>vs</sub>, 1293<sub>m</sub>, 1252<sub>m</sub>, 1216<sub>s</sub>, 1179<sub>m</sub>, 1145<sub>m</sub>, 1111<sub>m</sub>, 1079<sub>m</sub>, 1064<sub>m</sub>, 1028<sub>w</sub>.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.79-7.47 (*m*, 3H, HC(3,5)); 7.46-7.40 (*m*, 2H, HC(4)); 6.92 (*dq*,  $^3J(10,9)=15.6$ ,  $^3J(10,11)=6.9$ , 1H, HC(10)); 6.21 (*dq*,  $^3J(9,10)=15.6$ ,  $^4J(9,11)=1.7$ , 1H, HC(9)); 5.79 (*ddt*,  $^3J(13,14\text{cis})=17.2$ ,  $^3J(13,14\text{trans})=10.4$ ,  $^3J(13,12)=5.2$ , 1H, HC(13)); 5.13 (*ddm*,  $^3J(14\text{trans},13)=10.4$ ,  $^2J(14\text{trans},14\text{cis})=1.1$ , 1H, HC(14trans)); 5.05 (*ddm*,  $^3J(14\text{cis},13)=17.2$ ,  $^2J(14\text{cis},14\text{trans})=1.1$ , 1H, HC(14cis)); 4.50 (*q*,  $^3J(7,15)=7.2$ , 1H, HC(7)); 4.29 (*ddd*,  $^3J(12,13)=5.3$ ,  $^4J(12,14\text{cis})=^4J(12,14\text{trans})=1.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(12)$ ); 1.89 (*dd*,  $J(11,10)=6.9$ ,  $^4J(11,9)=1.7$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(11)$ ); 1.40 (*d*,  $^3J(15,7)=7.2$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(15)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

196.3 (C(8)); 174.5 (C(6)); 173.2 (C(1)); 144.0 (C(10)); 135.0 (C(2)); 132.6 (C(13)); 131.9 (C(5)); 129.5 (C(9)); 128.6 (C(4)); 127.7 (C(3)); 117.3 (C(14)); 52.6 (C(7)); 49.1 (C(14)); 18.3 (C(11)); 14.1 (C(15)).

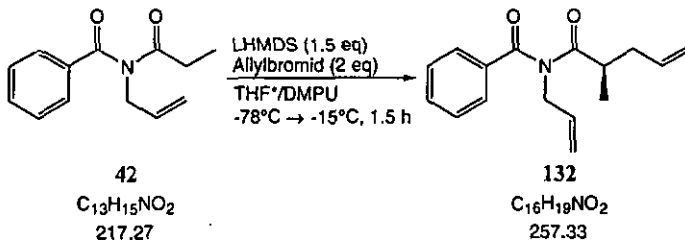
EI-MS:

286 (20,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 285 (4,  $\text{M}^+$ ), 229 (11), 164 (12), 106 (10), 105 (100), 77 (40), 76 (11), 69 (70).

HR-ESI-MS: 308.12562 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ ; calc. 308.12571).

## 2.5.2. $\alpha$ -Alkenylierung von *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid

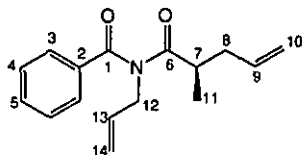
### 2.5.2.1. *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-pent-4-enoyl)-benzylamid (132)



=AAV13

In einem getrockneten 25 ml 2-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 4 ml THF\*, 4.0 ml (4.0 mmol, 1.5 eq) 1 M LHMDS in THF und 1.2 ml DMPU vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von 675 mg (3.10 mmol) *N*-Allyl-*N*-propionyl-benzamid (42) in 6 ml THF\* wurde während 30 Minuten langsam zugegeben. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Lösung langsam an der Gefäßwand herunterlief, so dass sie bereits abgekühlt die Basenlösung erreichte. Nach erfolgter Zugabe wurde noch 45 Minuten nachgerührt und danach eine Lösung von 525  $\mu\text{l}$  (750 mg, 6.20 mmol, 2 eq) Allylbromid in 5 ml THF\* zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf -15°C erwärmt und bei dieser Temperatur 1.5 Stunden gerührt. Anschliessend wurde mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet und mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und zweimal halbgesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung in EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Anschliessende Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 20:1) ergaben 481 mg (60 %) Produkt 132 als farbloses Öl.

Analytische Daten von 132:



$n_D^{20}$ =1.5280.

$R_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.24.

IR (KBr):

3079 $m$ , 2979 $m$ , 2935 $m$ , 2877 $w$ , 1974 $w$ , 1827 $w$ , 1688 $vs$ , 1664 $vs$ , 1642 $s$ , 1600 $m$ , 1582 $w$ , 1491 $w$ , 1449 $s$ , 1435 $m$ , 1337 $vs$ , 1249 $s$ , 1230 $s$ , 1199 $vs$ , 1177 $s$ , 1132 $m$ , 1092 $s$ , 1028 $m$ , 961 $s$ , 919 $s$ , 697 $s$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.64 ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.57-7.53 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.47-7.43 ( $m$ , 2H, HC(4)); 5.85 ( $ddt$ ,  $^3J(13,14_{cis})=17.1$ ,  $^3J(13,14_{trans})=10.4$ ,  $^3J(13,12)=5.8$ , 1H, HC(13)); 5.68-5.58 ( $m$ , 1H, HC(9)); 5.16-5.09 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(14)$ ); 5.03-4.98 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(10)$ ); 4.31 ( $ddd$ ,  $^3J(12,13)=5.8$ ,  $^4J(12,14_{cis})=^4J(12,14_{trans})=1.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(12)$ ); 2.85 ( $qm$ ,  $^3J(7,11)=6.8$ , 1H, HC(7)); 2.38 ( $dddd$ ,  $^2J(8a,8b)=13.8$ ,  $^3J(8a,9)=^3J(8a,7)=6.9$ ,  $^4J(8a,10_{cis})=^4J(8a,10_{trans})=1.2$ , 1H, HC(8a));

2.11 (*dddd*,  $^2J(8b,8a)=14.0$ ,  $^3J(8b,9)=^3J(8b,7)=7.0$ ,  $^4J(8b,10cis)=^4J(8b,10trans)=1.2$ , 1H, HC(8b)); 1.10 (*d*,  $^3J(11,7)=6.7$ , 3H, H<sub>3</sub>C(11)).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K):

180.2 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.6 (C(2)); 135.3 (C(9)); 132.9 (C(13)); 132.4 (C(5)); 128.7 (C(4)); 128.4 (C(3)); 117.8 (C(14)); 117.1 (C(10)); 48.7 (C(12)); 40.9 (C(7)); 38.6 (C(8)); 117.2 (C(11)).

El-MS:

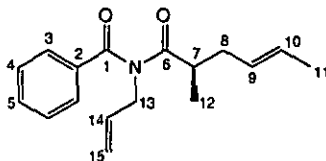
258 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 257 (8, M<sup>+</sup>), 162 (17), 161 (10), 152 (16), 144 (11), 105 (68).

HR-ESI-MS: 258.14867 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>; calc. 258.14885).

### 2.5.2.2 *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-hex-4-enoyl)-benzamid (133)

Das crotonylsubstituierte Äquivalent zu 132 wurde nach AAV13 hergestellt. Ausgehend von 766 mg (3.53 mmol) Imid 42 wurden nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 25:1) 592 mg (62 %) Produkt 133 als farbloses Öl isoliert. Das cis-trans-Isomerenverhältnis betrug 1:2.1 (bestimmt anhand der Integrale im  $^1H$ -NMR).

Analytische Daten von 133:



$n_D^{20}=1.5269$ .

$n_f$  (Hexan/EtOAc 5:1)=0.34.

B.p.: 147°C (8·10<sup>-2</sup> mbar).

IR (KBr):

3084w, 3066w, 3021w, 2973m, 2935m, 2918m, 2878w, 2856w, 2340w, 1971w, 1688vs, 1664vs, 1600m, 1582w, 1491w, 1449s, 1435m, 1377s, 1337vs, 1248s, 1217s, 1195s, 1177s, 1131m, 1092s, 1028m, 1000m, 966s, 698s.

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *trans*-Isomer:

7.63-7.60 (*m*, 2H, HC(3)); 7.56-7.52 (*m*, 1H, HC(5)); 7.47-7.42 (*m*, 2H, HC(4)); 5.85 (*ddt*,  $^3J(14,15cis)=17.0$ ,  $^3J(14,15trans)=10.4$ ,  $^3J(14,13)=5.8$ , 1H, HC(14)); 5.41 (*dqt*,  $^3J(10,9)=15.1$ ,  $^3J(10,11)=6.4$ ,  $^4J(10,8)=1.2$ , 1H, HC(10)); 5.19-5.27 (*m*, 1H, HC(9)); 5.09-5.15 (*m*, 2H, HC(15)); 4.25-4.36 (*m*, 2H, HC(13)); 2.77 (*dq*,  $^3J(7,12)=^3J(7,8)=6.8$ , 1H, HC(7)); 2.28 (*dddqd*,  $^2J(8a,8b)=14.0$ ,  $^3J(8a,9)=^3J(8a,7)=7.0$ ,  $^4J(8a,10)=^4J(8a,12)=1.1$ , 1H, HC(8a)); 2.01 (*dddqd*,  $^2J(8b,8a)=13.8$ ,  $^3J(8b,9)=^3J(8b,7)=6.9$ ,  $^4J(8b,10)=^4J(8b,12)=1.1$ , 1H, HC(8b)); 1.62 (*dm*,  $^3J(11,10)=6.4$ , 3H, H<sub>3</sub>C(11)); 1.06 (*d*,  $^3J(12,7)=6.7$ , 3H, H<sub>3</sub>C(12)).

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *cis*-Isomer:

7.63-7.60 (*m*, 2H, HC(3)); 7.56-7.52 (*m*, 1H, HC(5)); 7.47-7.42 (*m*, 2H, HC(4)); 5.85 (*ddt*,  $^3J(14,15cis)=17.0$ ,  $^3J(14,15trans)=10.4$ ,  $^3J(14,13)=5.8$ , 1H, HC(14)); 5.50 (*dqm*,  $^3J(10,9)=10.8$ ,  $^3J(10,11)=6.8$ , 1H, HC(10)); 5.19-5.27 (*m*, 1H, HC(9)); 5.09-5.15 (*m*, 2H, HC(15)); 4.25-4.36

(*m*, 2H, HC(13)); 2.81-2.72 (*m*, 1H, HC(7)); 2.39-2.32 (*m*, 1H, HC(8a)); 2.13 (*ddd*,  $^2J(8b,8a)=14.1$ ,  $^3J(8b,9)=^3J(8b,7)=7.1$ , 1H, HC(8b)); 1.55 (*dm*,  $^3J(11,10)=6.8$ , 3H, H<sub>3</sub>C(11)); 1.09 (*d*,  $^3J(12,7)=6.7$ , 3H, H<sub>3</sub>C(12)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *trans*-Isomer:

180.5 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.7 (C(2)); 133.97 (C(14)); 132.4 (C(5)); 128.7 (C(4)); 128.40 (C(3)); 127.8 (C(9)); 127.6 (C(10)); 117.68 (C(15)); 48.6 (C(13)); 41.5 (C(7)); 37.7 (C(8)); 17.8 (C(11)); 17.1 (C(12)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) *cis*-Isomer:

180.5 (C(6)); 174.2 (C(1)); 135.8 (C(2)); 133.00 (C(14)); 132.4 (C(5)); 128.7 (C(4)); 128.37 (C(3)); 126.96 (C(9)); 126.3 (C(10)); 117.72 (C(15)); 48.64 (C(13)); 41.2 (C(7)); 31.8 (C(8)); 17.2 (C(12)); 12.8 (C(11)).

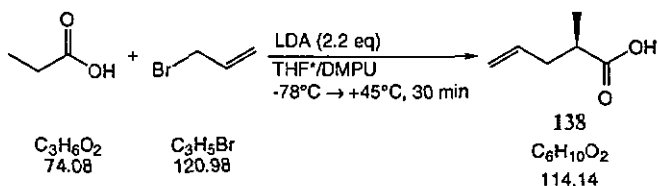
El-MS:

273 (23, [M+2]<sup>+</sup>), 272 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 271 (5, M<sup>+</sup>), 162 (25), 105 (39).

HR-ESI-MS: 272.16451 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>; calc. 272.16450).

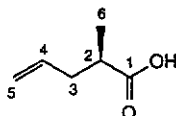
## 2.5.3. Darstellung von *N*-Buta-1,3-dienyl-*N*-(2-methyl-hex-4-enyl)-benzamid

### 2.5.3.1. 2-Methyl-4-pentensäure (138)



In einem getrockneten 250 ml 3-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 60 ml THF<sup>\*</sup> und 16.8 ml (12.5 g, 96.9 mmol, 2.22 eq) Diisopropylamin vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden während 30 Minuten 59.4 ml (95.0 mmol, 2.2 eq) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugegeben. Während 30 Minuten wurde die Mischung auf 0°C erwärmt. Anschliessend wurde auf -20°C abgekühlt und 3.23 ml (3.20 g, 43.2 mmol) Propionsäure zugegeben. Danach wurde während 15 Minuten bei 0°C gerührt und schliesslich 10 ml DMPU zugegeben. Danach wurde während 30 Minuten auf 45°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 3.72 ml (5.32 g, 43.2 mmol, 1.0 eq) Allylamin zugegeben, wobei sich ein klebriger Niederschlag bildete. Während 1.5 Stunden Rühren löste sich dieser wieder. Nach Beendigung der Reaktion wurden 150 ml einer 3-molaren HCl-Lösung zugegeben und mit dreimal 3 M HCl, einmal H<sub>2</sub>O und einmal gesättigter NaCl-Lösung in Hexan extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Destillation (109°C, 30 mbar) wurden 3.47 g (70 %) Produkt 138 als farblose Flüssigkeit erhalten.

Analytische Daten von 138:

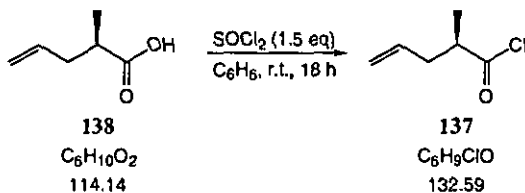


B.p.: 109°C (30 mbar).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, 298 K):

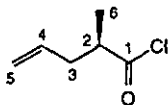
11.81 (*br*, 1H, HO); 5.77 (*dt*,  $^3J(4,5\text{cis})=16.8$ ,  $^3J(4,5\text{trans})=10.3$ ,  $^3J(4,3)=6.9$ , 1H, HC(4)); 5.14-5.02 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 2.54 (*qt*,  $^3J(2,6)=^3J(2,3)=6.81$ , 1H, HC(2)); 2.49-2.36 (*m*, 1H, HC(3a)); 2.28-2.12 (*m*, 1H, HC(3b)); 1.21 (*d*,  $^3J(6,2)=7.0$ , 3H, HC(6)).

### 2.5.3.2. 2-Methyl-pent-4-enoyl chlorid (137)



In einem 25 ml Rundkolben, versehen mit Stickstoffüberleitung, wurden 3.28 g (28.7 mmol) Säure **138** vorgelegt und mit 3.13 ml (5.14 g, 1.5 eq) Thionylchlorid versetzt. Anschliessend wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach fraktionierter Destillation (79°C, 149 mbar) wurden 3.04 g (80 %) Säurechlorid **137** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Analytische Daten von **137**:



B.p. 79°C (149 mbar).

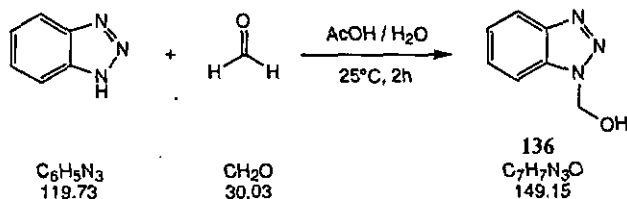
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, 298 K):

5.58 (*dt*,  $^3J(4,5\text{cis})=17.1$ ,  $^3J(4,5\text{trans})=10.0$ ,  $^3J(4,3)=7.1$ , 1H, HC(4)); 5.19-5.09 (*m*, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 2.96 (*tq*,  $^3J(2,6)=^3J(2,3)=6.8$ , 1H, HC(2)); 2.55 (*ddd*,  $^2J(3a,3b)=10.5$ ,  $^3J(3a,4)=^3J(3a,2)=5.3$ , 1H, HC(3a)); 2.38-2.53 (*m*, 1H, HC(3b)); 1.29 (*d*,  $^3J(6,2)=7.0$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, 298 K):

177.0 (C(1)); 133.5 (C(4)); 118.4 (C(5)); 51.1 (C(2)); 37.3 (C(3)); 16.4 (C(6)).

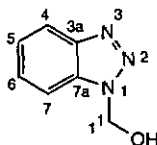
### 2.5.3.3. 1-Hydroxymethylbenzotriazol (136)





In einem 500 ml Rundkolben wurden 48.0 g (400 mmol, 1.0 eq) Benzotriazol, 80 ml H<sub>2</sub>O, 40 ml Eisessig (62.9 g, 1.05 mol, 2.6 eq) und 31 ml (12.2 g, 1.0 eq) einer 36%igen Formaldehydlösung in H<sub>2</sub>O vorgelegt und bei Raumtemperatur während 3 Stunden mit Hilfe eines mechanischen Rührers gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung filtriert und die geformten Kristalle mit Wasser nachgewaschen. Die Kristalle wurden in 1.5 l H<sub>2</sub>O auf 90°C erhitzt und vollständig gelöst. Die Lösung wurde über Nacht abgekühlt, wobei feine Nadeln auskristallisierten, die im Exikkator am HV-Vakuum getrocknet wurden. Die Ausbeute an **136** betrug 50.7 g (85 %) als feine farblose Nadeln.

Analytische Daten von **136**:



IR(KBr):

3375w, 3180s, 2965m, 2925 m, 2855m, 2608w, 2290w, 2127w, 1966w, 1927w, 1890w, 1829w, 1789w, 1700w, 1615m, 1592w, 1494m, 1452s, 1388m, 1306s, 1272s, 1253w, 1234s, 1160s, 1148s, 1127m, 1112m, 1076vs, 999vs, 986s, 783s, 744vs, 618s.

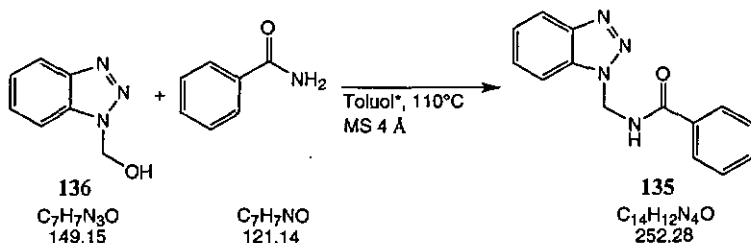
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

8.09-8.04 (m, 1H, HC(4)); 7.91 (dm, <sup>3</sup>J(7,6)=8.2, 1H, HC(7)); 7.59 (ddm, <sup>3</sup>J(6,5)=<sup>3</sup>J(6,7)= 7.1, 1H, HC(6)); 7.47-7.39 (m, 1H, HC(5)); 7.27 (br, 1H, HO); 6.03 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(1')).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

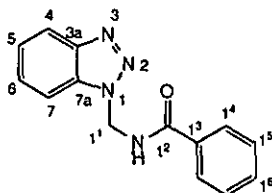
146.2 (C(3a)); 133.0 (C(7a)); 128.1 (C(6)); 124.8 (C(5)); 119.8 (C(4)); 111.7 (C(7)); 70.9 (C(1')).

### 2,5,3,4-(Benzotriazol-1-yl-methyl)benzamid (135)



Eine Suspension von 49.1 g (329 mmol, 1.0 eq) Hydroxybenzotriazol **136**, 39.9 g (329 mmol, 1.0 eq) Benzamid und 140 ml Toluol\* wurden in einem 250 ml Rundkolben vorgelegt. Der Rundkolben wurde an eine Dean-Stark Apparatur angeschlossen, welche mit Toluol\* und Molekularsieb 4 Å gefüllt war. Unter Rückfluss wurde 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur bildeten sich farblose Kristalle. Diese wurden abfiltriert und in heissem Methanol (500 ml) gelöst. Die Lösung wurde noch heiss filtriert und auf -23°C abgekühlt. Die hierbei gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und mit kaltem Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wurde etwas eingengt und wieder auf -23°C abgekühlt. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Insgesamt konnten 50.7 g (55 %) Produkt **135** als farblose Kristalle isoliert werden.

## Analytische Daten von 135:



## IR (KBr):

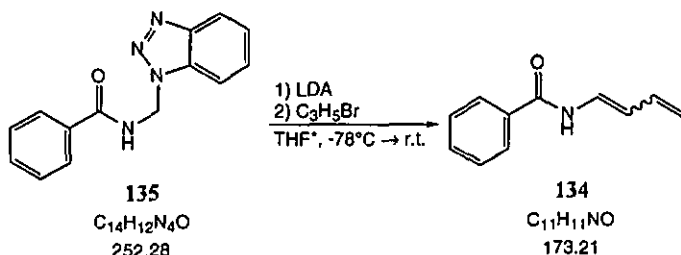
3330 $m$ , 3062 $w$ , 3029 $w$ , 2971 $w$ , 2820 $w$ , 2322 $w$ , 1964 $w$ , 1915 $w$ , 1892 $w$ , 1799 $w$ , 1731 $w$ , 1676 $vs$ , 1633 $w$ , 1615 $w$ , 1605 $m$ , 1589 $w$ , 1583 $m$ , 1540 $vs$ , 1490 $s$ , 1450 $s$ , 1429 $m$ , 1395 $w$ , 1382 $w$ , 1340 $w$ , 1315 $m$ , 1306 $m$ , 1294 $s$ , 1284 $s$ , 1271 $s$ , 1239 $m$ , 1187 $w$ , 1160 $s$ , 1124 $w$ , 1108 $w$ , 1098 $w$ , 1073 $w$ , 1050 $w$ , 1029 $w$ , 1003 $m$ , 776 $s$ , 759 $s$ , 744 $vs$ , 686 $s$ .

 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):

9.94 ( $t$ ,  $^3J(\text{NH}, 1^1)=6.2$ , 1H, HN); 8.09-8.03, 7.94-7.88, 7.63-7.37 ( $m$ , 9H, HC(4,5,6,7,1 $^4$ ,1 $^5$ ,1 $^6$ )); 6.23 ( $d$ ,  $^3J(1^1,\text{NH})=6.3$ , 2H, H $_2\text{C}(1^1)$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz, CDCl $_3$ , 298 K):

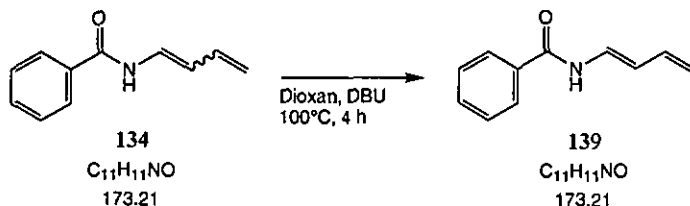
167.8 (C(1 $^2$ )); 145.9 (C(3 $a$ )); 132.7/132.5/132.3 (C(1 $^3$ ,7 $a$ ,1 $^6$ )); 128.6 (C(1 $^5$ )); 128.0/127.5 (C(6,1 $^4$ )); 124.4 (C(5)); 119.2 (C(4)); 111.2 (C(7)); 51.5 (C(1 $^1$ )).

2.5.3.5. (*E/Z*)-Buta-1,3-dienyl-benzamid (134)

In einem getrockneten 3-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 80 ml THF\* und 16.5 ml (11.8 g, 117 mmol, 2.1 eq) Diisopropylamin vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 74 ml (118 mmol, 2.1 eq) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung während 30 Minuten zugetrichtert. Nach 15 Minuten wurde das Kältebad entfernt und die Temperatur während 30 Minuten auf  $0^\circ\text{C}$  angehoben. Danach wurde die Temperatur wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgesenkt und mit Hilfe eines Tropftrichters eine Lösung von 13.9 g (55.1 mmol) Ausgangsprodukt 135 in 300 ml THF\* während eineinhalb Stunden zugegeben. Schon nach dem ersten Tropfen wurde die Reaktionsmischung dunkelviolett. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktion während zwei Stunden bei  $-78^\circ\text{C}$  gehalten und anschließend 4.70 ml (672 mg, 55.5 mmol, 1.0 eq) Allylbromid schnell zugegeben. Nach 10 Minuten wurde das Kältebad entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung orange verfärbte. Diese wurde mit EtOAc verdünnt und mit dreimal gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach

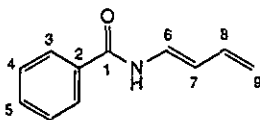
Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 12:1 → 7:1) wurden 7.58 g (79 %) Produkt **134** als Isomerenmisch erhalten.

### 2.5.3.6. (E)-Butä-1,3-dienyl-benzamid (**139**)



336 mg (1.94 mmol) des Isomeregemischs **134** wurden in 15 ml entgastem Dioxan gelöst und mit 0.90 ml ( $9.17 \cdot 10^{-1}$  mg, 6.02 mmol, 3.1 eq) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) versetzt. Während 4 Stunden wurde auf 110°C erhitzt und anschliessend in EtOAc mit H<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Nach Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 12:1) wurden 242 mg (72 %) des reinen Isomeren **139** als ganz leicht gelbliche Kristalle erhalten.

Analytische Daten von **139**:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 3:1) 0.41.

IR (KBr):

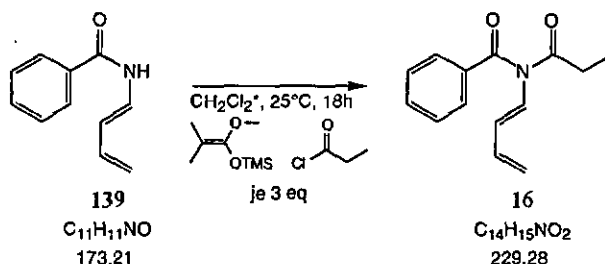
3294<sub>s</sub>, 3088<sub>w</sub>, 3061<sub>w</sub>, 3049<sub>w</sub>, 3032<sub>w</sub>, 2999<sub>w</sub>, 1962<sub>w</sub>, 1903<sub>w</sub>, 1782<sub>w</sub>, 1658<sub>s</sub>, 1644<sub>vs</sub>, 1605<sub>s</sub>, 1581<sub>m</sub>, 1514<sub>s</sub>, 1490<sub>m</sub>, 1447<sub>m</sub>, 1407<sub>m</sub>, 1385<sub>m</sub>, 1317<sub>s</sub>, 1282<sub>m</sub>, 1246<sub>m</sub>, 1199<sub>m</sub>, 1183<sub>m</sub>, 1157<sub>w</sub>, 1098<sub>w</sub>, 1075<sub>w</sub>, 1028<sub>w</sub>, 1003<sub>s</sub>, 883<sub>s</sub>, 693<sub>s</sub>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

8.10 (*d*, <sup>3</sup>*J*(NH,6)=10.1, 1H, HN); 7.86-7.81 (*m*, 2H, HC(3)); 7.59-7.41 (*m*, 3H, HC(4,5)); 7.24 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(6,7)=13.9, <sup>3</sup>*J*(6,NH)=10.8, 1H, HC(6)); 6.37 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(8,9*cis*)=16.8, <sup>3</sup>*J*(8,7)=<sup>3</sup>*J*(8,9*trans*)=10.4, 1H, HC(8)); 6.01 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(7,6)=13.9, <sup>3</sup>*J*(7,8)=10.6, 1H, HC(7)); 5.13 (*ddm*, <sup>3</sup>*J*(9*cis*,8)=16.8, <sup>2</sup>*J*(9*cis*,9*trans*)=1.5, 1H, HC(9*cis*)); 5.02 (*d*, <sup>3</sup>*J*(9*trans*,8)=10.1, 1H, HC(9*trans*)).

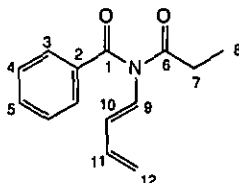
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

164.8(C(1)); 134.5 (C(8)); 133.3 (C(2)); 132.0 (C(5)); 128.6 (C(4)); 127.2 (C(3)); 126.2 (C(6)); 115.1/114.8 (C(7 *ct* 9)).

2.5.3.7. (E)-Buta-1,3-dienyl-N-propionylbenzamid (16)

In einem getrockneten 100 ml 2-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.00 g (5.77 mmol) des *N*-Butadienylamids 139 mit 13 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Anschliessend wurden 3.01 g (17.2 mmol, 3.0 eq) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsilyloxypropen und 1.50 ml (1.59 g, 17.2 mmol, 3.0 eq) Propionylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und einmal mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 9:1) wurden 751 mg (57 %) Produkt 16 als gelbes Öl isoliert.

Analytische Daten von 16:



$R_f$  (Hexan/EtOAc 3:1) 0.25.

IR (KBr):

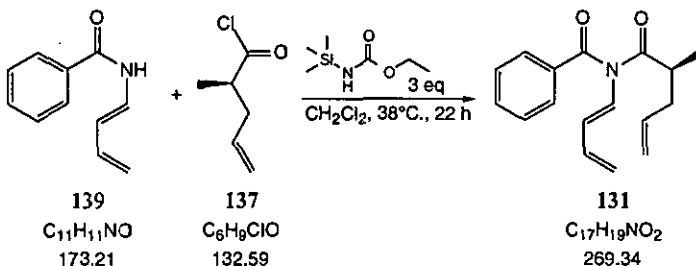
3063 $w$ , 3031 $w$ , 2981 $w$ , 2942 $w$ , 2881 $w$ , 1698 $vs$ , 1644 $s$ , 1599 $m$ , 1582 $w$ , 1490 $w$ , 1461 $w$ , 1450 $m$ , 1420 $m$ , 1359 $m$ , 1328 $s$ , 1291 $s$ , 1251 $s$ , 1225 $vs$ , 1179 $m$ , 1145 $s$ , 1076 $m$ , 1043 $w$ , 1027 $w$ , 1000 $m$ .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

7.85-7.79, ( $m$ , 2H, HC(3)); 7.65-7.53 ( $m$ , 1H, HC(5)); 7.52-7.44 ( $m$ , 2H, HC(4)); 7.00 (d,  $^3J(9,10)=14.3$ , 1H, HC(9)); 6.27 ( $ddd$ ,  $^3J(11,12_{cis})=17.2$ ,  $^3J(11,10)=^3J(11,12_{trans})=10.3$ , 1H, HC(11)); 5.61 ( $dd$ ,  $^3J(10,9)=14.3$ ,  $^3J(10,11)=10.6$ , 1H, HC(10)); 5.05-4.97 ( $m$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(12)$ ); 2.58 ( $q$ ,  $^3J(7,8)=7.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$ ); 1.19 ( $t$ ,  $^3J(8,7)=7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(8)$ ).

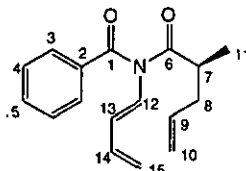
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

173.9 (C(1)); 172.3 (C(6)); 133.7 (C(5,11)); 133.1 (C(2)); 130.1 (C(3)); 128.9 (C(4)); 128.1 (C(9)); 123.6 (C(10)); 117.4 (C(12)); 29.7 (C(7)); 9.2 (C(8)).

2.5.3.8. (E)-Buta-1,3-dienyl-N-(2-methyl-hex-4-enyl)-benzamid (131)

In einem getrockneten 25 ml 2-Halskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 136 mg ( $777 \cdot 10^{-1}$  mmol) Butadienylamid 139 in 1.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. Anschliessend wurden 376 mg (2.33 mmol, 3 eq) TMS-urethan 51 und 155 mg (1.17 mmol, 1.5 eq) Säurechlorid zugegeben. Während 22 Stunden wurde auf 38°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit zweimal gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und einmal mit halbgesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach anschliessender Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 15:1) wurden 76 mg (36 %) Produkt 131 als leicht gelbes Öl erhalten.

Analytische Daten von 131:



$$n_D^{20} = 1.5592.$$

$R_f$  (Hexan/EtOAc 3:1) 0.44.

UV/VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\max}$  = 250 nm (26406).

IR (KBr):

3077w, 3031w, 2977m, 2935w, 2877w, 1691vs, 1642s, 1598m, 1583w, 1490w, 1450m, 1420m, 1377m, 1324m, 1290s, 1249s, 1221vs, 1178m, 1127s, 1077m, 997m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):

7.84-7.81 (m, 2H, HC(3)); 7.62-7.58 (m, 1H, HC(5)); 7.51-7.47 (m, 2H, HC(4)); 6.95 (d, <sup>3</sup>J(12,13)=14.3, 1H, HC(12)); 6.26 (dddm, <sup>3</sup>J(14,15cis)=16.5, <sup>3</sup>J(14,15trans)=<sup>3</sup>J(14,13)=10.6, 1H, HC(14)); 5.69 (ddt, <sup>3</sup>J(9,10cis)=17.1, <sup>3</sup>J(9,10trans)=10.1, <sup>3</sup>J(9,8)=7.1, 1H, HC(9)); 5.62 (dd, <sup>3</sup>J(13,12)=14.3, <sup>3</sup>J(13,14)=10.6, 1H, HC(13)); 5.09-4.98 (m, 4H, H<sub>2</sub>C(15 u. 10)); 2.84 (qt, <sup>3</sup>J(7,11)≈<sup>3</sup>J(7,8)=6.9, 1H, HC(7)); 2.51 (ddd, <sup>2</sup>J(8a,8b)=14.2, <sup>3</sup>J(8a,9)≈<sup>3</sup>J(8a,7)=7.1, 1H, HC(8a)); 2.17 (ddd, <sup>2</sup>J(8b,8a)=13.7, <sup>3</sup>J(8b,9)≈<sup>3</sup>J(8b,7)=6.9, 1H, HC(8b)); 1.20 (d, <sup>3</sup>J(11,7)=6.8, 3H, HC(11)).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):

176.6 (C(6)); 172.3 (C(1)); 135.2 (C(9)); 133.7 (C(5)); 133.6 (C(14)); 133.2 (C(2)); 130.2 (C(3)); 128.8 (C(4)); 128.1 (C(12)); 123.5 (C(13)); 117.3 (C(15)); 117.2 (C(10)); 39.9 (C(7)); 38.4 (C(8)); 17.4 (C(11)).

EI-MS:

270 (3,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 269 (4,  $\text{M}^+$ ), 174.3 (16), 173 (77), 164 (37), 106 (28), 105 (100), 97 (22), 78 (11), 77 (99), 70 (11), 69 (94), 68 (21), 67 (13), 53 (13), 51 (32).

HR-ESI-MS: 270.14915 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ; calc. 270.14885).

## 2.6. Literatur

- 1 P.A. Wender, *Chem.Rev.* 1996, 96, 1-3.
- 2 K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.J. Liu, H. Ueno, P.G. Nantermet, R.K. Guy, C.F. Claiborne, J. Renaud, E.A. Coufadouros, K. Paulvannan, E.J. Soerensen, *Nature (London)* 1994, 367, 630-634.
- 3 R.A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R.J. Biediger, P.D. Boatman, M. Shindo, C.C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K.K. Murthi, L.N. Gentile, J.H. Liu, *J.Am.Chem.Soc.* 1994, 116, 1597-1598.
- 4 R.A. Holton, C. Somoza, F. Liang, R.J. Biediger, P.D. Boatman, M. Shindo, C.C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K.K. Murthi, L.N. Gentile, J.H. Liu, *J.Am.Chem.Soc.* 1994, 116, 1599-1600.
- 5 L. Wessjohann, *Angew.Chem.* 1994, 106, 1011-1013.
- 6 K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* 1998, 3, 227-255.
- 7 L.F. Tietze, *Chem.Rev.* 1996, 96, 115-136.
- 8 P.A. Wender, in 'Organic Synthesis: Theory and Applications, Volume 2', Ed. T. Hudlicky, JAI Press Inc., Greenwich, London, 1993, p. 27.
- 9 J. Schoepfer, C. Marquis, C. Pasquier, R. Neier, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* 1994, 1001-1002.
- 10 J. Velker, 'Tandemreaktionen der Sequenz Diels-Alder Reaktion / [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgehend von O-Butadienyl-O-trialkylsilyl-ketenacetalen', Dissertation, Université de Neuchâtel, 1998, p. 160 pages
- 11 J. Velker, J.-P. Roblin, A. Neels, A. Tesouro, H. Stoekli-Evans, F.-G. Klaerner, J.S. Gehrke, R. Neier, *Synlett* 1999, 51, 925-929.
- 12 R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew.Chem.* 1969, 81, 797-870.
- 13 M. Baak, 'Eine unerwartete Tandemreaktion', Dissertation, Université de Neuchâtel, Neuchâtel, 1991.
- 14 A. Franz, 'Tandemreaktion von N-Butadienyl-N-Alkylketen-N,O-Silylacetalen', Dissertation, Neuchâtel, 1995.
- 15 A. Franz, P.Y. Eschler, M. Tharin, R. Neier, *Tetrahedron* 1996, 52, 11643-11636.
- 16 A. Franz, P.Y. Eschler, M. Tharin, H. Stoekli-Evans, R. Neier, *Synthesis* 1996, 1239-1245.
- 17 L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angew.Chem.* 1993, 32, 131-312.
- 18 O. Billeter, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* 1875, 8, 462-466.
- 19 H.-J. Hansen, *Chimio* 1999, 53, 163-173.
- 20 L. Claisen, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* 1912, 45, 3157-3166.
- 21 B. Ganem, *Angew.Chem.Int.Ed.* 1996, 35, 936-945.
- 22 J.C. Gilbert, R.R. Cousins, *Tetrahedron* 1994, 50, 10671-10684.
- 23 O. Wiest, D.C. Montiel, K.N. Houk, *J.Phys.Chem.* 1997, 101, 8378-8388.
- 24 D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1996, 7, 1847-1882.
- 25 F.E. Ziegler, *Acc.Chem.Res.* 1977, 10, 227-232.
- 26 A.C. Cope, E.M. Hardy, *J.Am.Chem.Soc.* 1940, 62, 441-444.
- 27 R.E. Ireland, E.H. Mueller, *J.Am.Chem.Soc.* 1972, 94, 5897-5898.
- 28 W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, T.-T. Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *J.Am.Chem.Soc.* 1970, 92, 741-743.
- 29 A. Eschenmoser, K. Steen, D. Felix, A.E. Wick, *Helv.Chim.Acto* 1964, 47, 2425-2429.
- 30 H. Kwart, T. George, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* 1970, 433-434.
- 31 R.E. Ireland, A.K. Willard, *J.Org.Chem.* 1974, 39, 421-424.
- 32 M.J. Kurth, O.H.W. Decker, *J.Org.Chem.* 1985, 50, 5769-5775.
- 33 M.J. Kurth, O.H.W. Decker, H. Hope, M.D. Yanuck, *J.Am.Chem.Soc.* 1985, 107, 443-448.
- 34 M.J. Kurth, O.H.W. Decker, *J.Org.Chem.* 1986, 51, 1377-1383.
- 35 M.J. Kurth, E.G. Brown, *Synthesis* 1988, 362-367.
- 36 M.J. Kurth, O.H.W. Decker, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4535-4538.
- 37 M.J. Kurth, C.J. Soares, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1031-1034.
- 38 Y.G. Suh, J.Y. Lee, S.A. Kim, J.K. Jung, *Synth.Commun.* 1996, 26, 1675-1680.
- 39 T. Tsunoda, O. Sasaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 727-730.

- 40 S. Ito, T. Tsunoda, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1405-1408.  
41 T. Tsunoda, M. Sakai, O. Sasaki, Y. Sako, Y. Hondo, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1651-1654.  
42 T. Tsunoda, S. Tatsuki, Y. Shiraishi, M. Akasaka, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3297-3300.  
43 S. Ito, T. Tsunoda, *Pure Appl. Chem.* 1994, 65, 2071-2074.  
44 T. Tsunoda, S. Tatsuki, K. Kataoka, S. Ito, *Chem. Lett.* 1994, 543-546.  
45 U.M. Lindström, P. Somfai, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 1997, 8385-8386.  
46 P. Mctz, C. Linz, *Tetrahedron* 1994, 50, 3951-3966.  
47 M. Knopp, 'Diastereo- und enantioselektive Carroll- und Aza-Claisen-Umlagerung mit Hilfe der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode', Dissertation, Aachen, 1996. p. 307 Seiten  
48 J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6716-6719.  
49 Zabicky, in 'The Chemistry of Amides', Ed. Wiley, New York, 1970, p. 731.  
50 P.A. Grieco, D.S. Clark, G.P. Withers, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2945-2947.  
51 S.P. McManus, D.W. Ware, R.A. Hames, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4288-4294.  
52 N. Engel, W. Steglich, *Angew. Chem.* 1978, 90, 719-720.  
53 L. Goodman, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4788-4792.  
54 L. Engmann, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3425-3430.  
55 H.E. Baumgarten, F.A. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4561-4564.  
56 B.R. Costa, L. Radesca, *Heterocycles* 1990, 31, 1837-1847.  
57 W.H. Schlichter, A.W. Frahm, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1992, 3, 329-332.  
58 K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 838-843.  
59 K.P.C. Vollhardt, 'Organische Chemie', Verlag Chemie, Weinheim, 1990.  
60 J. March, 'Advanced Organic Chemistry', 1992.  
61 K. Maruyama, Y. Kubo, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3612-3622.  
62 Y. Kubo, T. Araki, K. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2863-2869.  
63 K. Baburo, A.M. Costello, R.C. Petterson, G.E. Sander, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1968, 2779-2781.  
64 R. Tull, R.C. O'Neill, E.P. McCarthy, J.J. Pappas, J.M. Chmerda, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2425-2427.  
65 P. Köll, A. Lützen, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1996, 7, 637-640.  
66 T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65, 385-391.  
67 E.M. Kaiser, H.H. Yun, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1348-1351.  
68 J.E. Rowe, *Synthesis* 1980, 2, 114-115.  
69 R. Luykx, C.B. Bucher, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 527-540.  
70 M.W. Partridge, H.A. Turner, *J. Chem. Soc.* 1949, 1308-1310.  
71 J.E. Mills, R.M. Cosgrove, R.D. Shah, C.A. Maryanoff, V. Paragamian, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 546-547.  
72 S. Karady, S.H. Pines, L.M. Weinstock, F.E. Roberts, G.S. Brenner, A.M. Hoinowski, T.Y. Cheng, M. Sletzing, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 95, 1410-1411.  
73 L.M. Weinstock, S. Karady, F.E. Roberts, A.M. Hoinowski, G.S. Brenner, T.B.K. Lee, W.C. Lumma, M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* 1975, 46, 3979-3982.  
74 J. Pump, U. Wannagat, *Monatsh. Chem.* 1961, 93, 352-359.  
75 I.A. Atanassova, J.S. Petrov, V.H. Ognjanova, N.M. Mollov, *Synth. Commun.* 1990, 20, 2083-2090.  
76 P. Mamos, N. Klouras, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 1991, 603, 89-94.  
77 M. Rathke, R. Woodbury, *J. Org. Chem.* 1977, 43, 881.  
78 R.E. Ireland, J.D. Armstrong, J. Lebreton, R.S. Meissner, M.A. Rizzacasa, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7152-7165.  
79 D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Top. Stereochem.* 1982, 13, 1-109.  
80 K.C. Nicolaou, G. Shi, J.L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 5467-5468.  
81 K.C. Nicolaou, G.Q. Shi, K. Namoto, F. Bernal, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1998, 1757-1758.  
82 R.L. Funk, J.B. Stallman, J.A. Wos, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 8847-8848.  
83 H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H.H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* 1982, 1-26.  
84 H. Emde, A. Götz, K. Hofmann, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1643-1657.  
85 D.A. Evans, M.D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1154-1156.  
86 E.S. Drewes, D.G.S. Malissar, G.H.P. Roos, *Chem. Ber.* 1993, 126, 2663-2673.  
87 M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5405-5415.



- 88 R.M. Coates, L.O. Sandefur, R.D. Smillie, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 1619-1621.  
89 T. Nishikawa, M. Asai, N. Dhyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 188-192.  
90 A.S. Pilcher, L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5166-5167.  
91 A.S. Pilcher, D.K. Hill, S.J. Shimshock, R.E. Waltermire, P. DeShong, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2492-2495.  
92 G.R. Cook, N.S. Barta, J.R. Stille, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 461-467.  
93 T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1357-1258.  
94 R.P. Lutz, *Chem. Rev.* 1984, 84, 206-247.  
95 M.X. Wang, Z.T. Huang, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2807-2811.  
96 S. Blechert, *Synthesis* 1989, 2, 71-82.  
97 G.B. Bennett, *Synthesis* 1977, 9, 589-606.  
98 N.S. Barta, G.R. Cook, M.S. Landis, J.R. Stille, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7188-7194.  
99 G.R. Cook, J.R. Stille, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5578-5583.  
100 L.G. Beholz, J.R. Stille, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5095-5100.  
101 P.D. Bailey, M.J. Harrison, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5341-5344.  
102 H. Ito, A. Sato, T. Kobayashi, T. Taguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1998, 2441-2442.  
103 H. Ito, A. Sato, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4815-4818.  
104 A. Speicher, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* 1997, 339, 295-297.  
105 S. Saito, H. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1997, 1585-1592.  
106 K. Maruoka, I. Shimada, H. Imoto, H. Yamamoto, *Synlett* 1994, 519-520.  
107 K. Maruka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 1165-1166.  
108 S. Saito, K. Shimada, H. Yamamoto, *Synlett* 1996, 720-722.  
109 E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, 'Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden', Springer-Verlag, 3rd ed., Berlin, 1990.  
110 I. Ojima, S.I. Inaba, *Chem. Lett.* 1974, 1069-1072.  
111 T. Bach, *Liebigs Ann. Chem.* 1995, 855-865.  
112 R.E. Damon, T. Luo, R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* 1976, 32, 2749-2752.  
113 A. Marfat, R.J. Chambers, *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 843-845.  
114 M. Fuji, H. Muratake, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 2344-2352.  
115 K.K. Mahalanabis, M. Mumtaz, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3971-3974.  
116 M.E. Krafft, D.A. Dasse, S. Jarrett, A. Fievre, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5093-5101.  
117 A. Krebs, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7945-7946.  
118 U. Kazmaier, S. Maier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1998, 2535-2536.  
119 U. Kazmaier, C. Schneider, *Synthesis* 1998, 1321-1326.  
120 U. Kazmaier, C. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 817-818.  
121 U. Kazmaier, A. Krebs, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 479-482.  
122 U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4574-4575.  
123 L.E. Overman, *Angew. Chem.* 1984, 96, 565-573.  
124 L.E. Overman, C.B. Campbell, F.M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4822-4832.  
125 L.E. Overman, F.M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 865-867.  
126 S. Saito, A. Kuroda, H. Matsunaga, S. Ikeda, *Tetrahedron* 1996, 52, 13919-13932.  
127 T.G. Schenck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2058-2066.  
128 K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5879-5882.  
129 T. Nakai, M. Sugiura, *Chem. Lett.* 1995, 697-698.  
130 J.L. van der Bahn, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 6267-6270.  
131 P.A. Evans, T.A. Brandt, E. Robinson, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3105-3108.  
132 T. Yamazaki, N. Shinohara, T. Katayama, S. Sato, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8140-8141.  
133 K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, A. Li, Z. Yoshida, M.R. Saidi, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 789-792.  
134 L.E. Overman, E.J. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7225-7231.  
135 Y. Tamaru, M. Kagotani, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5221-5223.  
136 L.E. Overman, G.G. Zipp, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2288-2291.  
137 M. Calter, K. Hollis, L.E. Overman, J. Ziller, G.G. Zipp, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1449-1456.  
138 A.C.S. Reddy, B. Narasiah, R.V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2829-2832.  
139 L.E. Overman, F. Cohen, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1998, 9, 3213-3222.  
140 Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1998, 9, 1065-1072.  
141 Y. Jiang, J.M. Longmire, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1449-1450.  
142 Y. Donde, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2933-2934.  
143 R. Zanella, T. Boschi, M. Nicolini, U. Belluco, *J. Organomet. Chem.* 1973, 49, C91-C94.  
144 E. Schmitz, U. Heuck, H. Preusshoff, *J. prakt. Chem.* 1979, 323, 387-394.

- 145 K. Krohn, C. Franke, P.G. Jones, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, *Liebigs Ann.Chem.* 1992, 789-798.
- 146 P. Binger, U. Schuchardt, *Chem.Ber.* 1980, 113, 3334-3341.
- 147 P.A. Wender, T.E. Smith, *Tetrahedron* 1998, 54, 1255-1275.
- 148 Y. Tamaru, Y. Furukawa, M. Mizutani, O. Kitao, Z. Yoshida, *J.Org.Chem.* 1983, 48, 3631-3639.
- 149 Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, *J.Am.Chem.Soc.* 1980, 102, 2392-2398.
- 150 R. Gompper, W.-R. Ulrich, *Angew.Chem.* 1976, 88, 300-301.
- 151 H. Takahata, T. Takamatsu, Y.S. Chen, N. Ohkubo, T. Yamazaki, T. Momose, *J.Org.Chem.* 1990, 55, 3792-3797.
- 152 R.E. Hackler, T.W. Balko, *J.Org.Chem.* 1973, 38, 2106-2109.
- 153 T. Gajda, A. Zwierzak, *Synthesis* 1981, 12, 1005-1007.
- 154 B.S. Pedersen, S. Scheibyle, K. Clausen, S.O. Lawesson, *Bull.Soc.Chim.Belg.* 1978, 87, 293-297.
- 155 H. Fritz, P. Hug, S.O. Lawesson, E. Logemann, B.S. Pedersen, H. Sauter, S. Scheibyle, T. Winkler, *Bull.Soc.Chim.Belg.* 1978, 87, 525-534.
- 156 D.A. Oare, M.A. Henderson, M.A. Sanner, C.H. Heathcock, *J.Org.Chem.* 1990, 55, 132-157.
- 157 K. Clausen, M. Thorsen, S.O. Lawesson, *Chem.Scr.* 1982, 20, 14-18.
- 158 G. Lajoie, F. Lepine, L. Maziak, B. Belleau, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3815-3818.
- 159 G. Sauvé, V.S. Rao, *Can.J.Chem.* 1985, 63, 3089-3101.
- 160 H. Yamaguchi, *Chem.Pharm.Bull.* 1968, 16, 448-454.
- 161 P. Ilankumaran, A.R. Ramesha, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8311-8314.
- 162 M. Sakamoto, S. Watanabe, T. Fujita, T. Yanase, *J.Org.Chem.* 1990, 55, 2986-2988.
- 163 M. Sakamoto, M. Tohnishi, T. Fujita, S. Watanabe, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1991, 347-351.
- 164 C. Larsen, H. Kragh, P.B. Rasmussen, T.P. Andersen, A. Senning, *Liebigs Ann.Chem.* 1989, 819-823.
- 165 R. Gompper, W. Elser, in 'Organic Syntheses, Coll. Vol. V', Ed. John Wiley, Ney York, 1970, p. 780.
- 166 H. Takahata, A. Anazawa, K. Moriyama, T. Yamazaki, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1987, 1501-1504.
- 167 T. Nishio, *J.Org.Chem.* 1988, 53, 1323-1326.
- 168 J.B. Baudin, M. Bekhazi, S.A. Julia, O. Ruel, *Synthesis* 1985, 956-958.
- 169 H. Böhme, G. Ahrens, W. Krack, *Liebigs Ann.Chem.* 1982, 585-594.
- 170 C.R. Johnson, C.B. Thanawalla, *J.Heterocycl.Chem.* 1969, 6, 247-249.
- 171 R. Raap, *Can.J.Chem.* 1968, 46, 2255-2261.
- 172 M.M. Eid, A. El-Zanaty, Y.A. Ibrahim, *J.Heterocycl.Chem.* 1990, 27, 591-593.
- 173 T.M. Bargar, T. Wilson, J.K. Daniel, *J.Heterocycl.Chem.* 1985, 22, 1583-1592.
- 174 A. Padwa, Z.J. Zhang, *Heterocycles* 1994, 37, 441-459.
- 175 J.D. Anderson, H.B. Cottam, S.B. Larson, L.D. Nord, R. Revankar, R.K. Robins, *J.Heterocycl.Chem.* 1990, 27, 439-453.
- 176 D. Seebach, G. Adam, C. Bussche-Huennefeld, U. Gisi, H. Binder, *Liebigs Ann.Chem.* 1990, 10, 1007-1012.
- 177 D. Seebach, *Synthesis* 1969, 9, 17-36.
- 178 W. Walter, P.M. Hell, *Liebigs Ann.Chem.* 1969, 727, 22-34.
- 179 F.L. Rose, *J.Chem.Soc.* 1952, 3448-3464.
- 180 L. Streckowski, D. Harden, R.A. Watson, *Synthesis* 1988, 1, 70-73.
- 181 L. Streckowski, R.A. Watson, M.A. Faunce, *Synthesis* 1987, 4, 579-581.
- 182 D.F. Harvey, D.M. Sigano, *J.Org.Chem.* 1996, 61, 2268-2272.
- 183 E. Schmitz, U. Heuck, D. Habisch, *J.prakt.Chem.* 1976, 318, 471-478.
- 184 O. Kitagawa, N. Kikuchi, T. Hanano, K. Aoki, T. Yamazaki, *J.Org.Chem.* 1995, 60, 7161-7165.
- 185 A.G. Fallis, *Can.J.Chem.* 1984, 62, 183-234.
- 186 J.M. Mellor, A.M. Wagland, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1989, 997-1005.
- 187 A. Guy, M. Lemaire, M. Negre, J.P. Guette, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3575-3578.
- 188 G. Lorvelec, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5185-5188.
- 189 A. Guy, G. Graillor, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7315-7318.
- 190 S.F. Martin, W. Li, *J.Org.Chem.* 1991, 56, 642-650.
- 191 K. Hayaka, T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1837-1840.
- 192 W. Oppolzer, W. Fröstl, *Helv.Chim.Acta* 1975, 58, 590-592.

- 193 W. Oppolzer, W. Fröstl, H.P. Weber, *Helv.Chim.Acta* 1975, 58, 593-595.  
194 W. Oppolzer, E. Flakamp, *Helv.Chim.Acta* 1977, 60, 204-207.  
195 D.T. Witniak, K. Tomita, R.J. Patch, *J.Med.Chem.* 1981, 24, 788-794.  
196 R.E. Tirpak, M.W. Rathke, *J.Org.Chem.* 1982, 47, 5099-5102.  
197 D.A. Evans, H.P. Ng, J.S. Clark, D.L. Rieger, *Tetrahedron* 1992, 48, 2127-2142.  
198 D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, *J.Am.Chem.Soc.* 1982, 104, 1737-739.  
199 M. Fujita, T. Hiyama, *J.Org.Chem.* 1988, 53, 5415-5421.  
200 A. Lützen, P. Köll, *Tetrahedron-Asymmetr.* 1997, 8, 29-32.  
201 Y. Ito, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 6015-6016.  
202 J.A.M. van den Goorbergh, A. van der Gen, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* 1984, 103, 90-96.  
203 R. Rabinowitz, J. Pellon, *J.Org.Chem.* 1961, 26, 4623-4626.  
204 M. Conrad, *Chem.Ber.* 1896, 29, 1042-1049.  
205 G. Massiot, X.-F. Chen, C. Lavaud, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, A. Viari, P. Vigny, J. Duval, *Phytochemistry* 1992, 31, 3571-3576.  
206 J.A.M. van den Goorbergh, A. van der Gen, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* 1983, 102, 393-399.  
207 D.A. Evans, R.L. Dow, T.L. Shih, J.M. Takacs, R. Zahler, *J.Am.Chem.Soc.* 1990, 112, 5290-5313.  
208 C. Santini, R.G. Ball, G.D. Berger, *J.Org.Chem.* 1994, 59, 2261-2266.  
209 A.R. Katritzky, A.V. Ignatchenko, H. Lang, *J.Org.Chem.* 1995, 60, 4002-4005.  
210 A.R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J.Org.Chem.* 1989, 54, 6022-6029.  
211 A.R. Katritzky, M. Drewniak, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1988, 2339-2344.  
212 T. Thyran, 'unveröffentlichte Arbeiten', 1998. (UnPub)  
213 J.-M. Simone, 'Dissertation', Université de Neuchâtel, Neuchâtel, 2001.  
214 L.E. Overman, L.A. Clizbe, R.L. Freerks, C.K. Marlowe, *J.Am.Chem.Soc.* 1981, 103, 2807-2815.  
215 M.T. Reetz, K. Schwellnus, *Tetrahedron Lett.* 1978, 17, 1455-1458.  
216 C. Ainsworth, F. Chen, N.-Y. Kuo, *J.Organomet.Chem.* 1972, 46, 59-71.  
217 N.-Y. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth, J.J. Bloomfield, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* 1971, 136-137.  
218 A.V.R. Rao, M.K. Gurjar, B.R. Nallaganchu, A. Bhandari, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7081-7084.  
219 A.V.R. Rao, T.G.M. Dhar, D.S. Bose, T.K. Chakraborty, M.K. Gurjar, *Tetrahedron* 1989, 45, 7361-7370.  
220 A.R. Battersby, S.W. Westwood, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* 1987, 1679-1687.  
221 'Dyeing Reagents for thin Layer and Paper Chromatography', 1980.  
222 J.-M. Simone, 'Diplomarbeit', Université de Neuchâtel, Neuchâtel, 1997.

## Curriculum Vitae

NAME	Klaus Neuschütz
GEBURTSDATUM	12.01.1972
NATIONALITÄT	Deutsch
FAMILIENSTAND	verheiratet

### SCHULBILDUNG

1978-1982 Grundschule Grenzach-Wyhlen (Deutschland)  
1982-1991 Gymnasium Grenzach-Wyhlen (Deutschland)

### STUDIUM

1991-1995 Universität Basel, Chemedepartement, Chemiestudium.  
Diplomarbeit in der Organischen Chemie bei Prof. Andreas Pfaltz.  
"Palladiumkatalysierte Enantioselektive Alkenylierung und Arylierung  
von Olefinen".

1996-1999 Universität Neuchâtel, Chemisches Institut, Dissertation  
Doktorarbeit bei Prof. Reinhard Neier. "Aza-Claisen Umlagerungen  
ausgehend von *N,O*- und *N,S*-Keten Acetalen".

### TÄTIGKEITEN

Juli - September 1994 Praktikum bei der Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-  
Wyhlen (Deutschland). Bearbeitung einer Vitamin-  
synthese.

Dezember 1995 - Februar 1996 Chemiker bei der Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-  
Wyhlen (Deutschland). Entwicklung einer neuen  
Synthese für einen Emulgator.